

Дж. Ниль
и
У. Шэлл

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

И * Л

Издательство
иностранной
литературы

*

HUMAN HEREDITY

By

James V. Neel

and

William J. Schull

Heredity Clinic, University of Michigan

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

1954

Дж. Ниль и У. Шэлл

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

*Перевод с английского
и предисловие*

С. Н. АРДАШНИКОВА

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Москва, 1958

HUMAN HEREDITY

By

James V. Neel

and

William J. Schull

Heredity Clinic, University of Michigan

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

1954

АННОТАЦИЯ

Книга представляет собой систематическое изложение генетики человека. В ней рассмотрены человек как объект генетических исследований, физические основы наследственности человека, соотношение роли наследственности и среды, доминантное и рецессивное наследование, сцепление, мутации, радиационная генетика. Отдельные главы посвящены физиологической генетике, математическим методам обработки данных, близнецовому методу. Книга содержит богатый материал по медицинской генетике.

Предназначена для биологов и врачей.

Редакция биологической литературы

Заведующий — проф. А. А. НИЧИПОРОВИЧ

За по
мирного и
в капитал
ного оруж
действия и
этих после
ровья буд
генетики ч
опыта. Эт
других обл
нетических
мушки ил
только как
нию вопрос
зультате гл
наследствен
популяциях
Большой
правление и
странах, да
Шэлла «На
ставляет со
ных, относя
следственно
риалы, каса
которые ста
следние год
сцепление и
классических
с указанием
дов на б

ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
49	6 сверху	$\sum_{i=1}^N s_1^2 p_i$	$\sum_{i=1}^N s_1^2 p_1$
221	6 снизу	N_r^2	Nr^2
223	4 сверху	$[\sqrt{A + O} + \sqrt{O}] =$	$[\sqrt{\overline{A + O}} + \sqrt{\overline{O}}] =$
224	Табл. 34, 6 ст., 5 стр. св.	$\frac{2N_p}{p}$	$\frac{2N_p}{q}$
231	Табл. 39, 6 ст., 1 стр. св.	$p = 0,001$	$p = 0,01$
310	2 сверху	$1 - r_{M3}$	$1 - r_{M3} =$
365	1 сверху	M_N	MN
365	7 сверху	MN	NN
365	9 снизу	$P_{DD'} - p^4 q -$	$P_{DD'} = p^4 q =$

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию	5
Глава I. Челозек как объект генетического исследования	7
Глава II. Физические основы наследственности у человека	12
Глава III. Генетическое разнообразие челозека	19
Глава IV. Наследственность и среда	24
Глава V. Вероятность	39
Глава VI. Доминантный ген у человека	51
Глава VII. Рecessивный ген у человека	70
Глава VIII. Гены, не обнаруживающие ни доминантности, ни recessивности	91
Глава IX. Более сложные генетические ситуации	115
Глава X. Сцепление	139
Глава XI. Мутации	160
Глава XII. Физиологическая генетика	183
Глава XIII. Оценка генетических параметров и проверка генетических гипотез	207
Глава XIV. Анализ данных о семьях	242
Глава XV. Генетика популяций человека	263
Глава XVI. Близнецы	295
Глава XVII. Генетика и эпидемиология	320
Глава XVIII. Применение генетических данных для консультации по вопросам наследственности	348
Глава XIX. Применение генетических данных в судебной медицине	360
Глава XX. Евгеника	374

Предисловие к русскому изданию

За последние годы в связи с исключительным размахом мирного использования атомной энергии и непрекращающимися в капиталистических странах испытаниями атомного и водородного оружия резко возрос интерес к генетическим последствиям действия ионизирующих излучений на человека¹. Установление этих последствий и оценка их значимости для состояния здоровья будущих поколений невозможны без учета специфики генетики человека и огромного накопленного ею конкретного опыта. Эта специфика часто игнорируется представителями других областей знания, которые основывают свои расчеты генетических последствий на данных, полученных для плодовой мушки или мышей. Такая практика может быть оправдана только как самый первый и ориентировочный подход к решению вопроса. Подлинное же его решение возможно лишь в результате глубоких и серьезных непосредственных исследований наследственности человека и наблюдающихся в человеческих популяциях генетических изменений.

Большой материал по этому вопросу, иллюстрирующий направление и результаты работ в этой области в зарубежных странах, дает предлагаемая читателям монография Нилы и Шэлла «Наследственность человека». Эта монография представляет собой сводку большого количества фактических данных, относящихся к области нормальной и патологической наследственности человека. В отдельных главах обобщены материалы, касающиеся таких вопросов наследственности человека, которые стали усиленно разрабатываться только в самые последние годы (физиологическая генетика, мутации у человека, сцепление и др.). Достоинством книги является изложение классических и новых методов сбора и обработки материала с указанием ограничений, свойственных каждому из этих методов. Не будет преувеличением сказать, что эта монография является лучшей из подобного рода сводок, появившихся в последнее время за рубежом (Гейтс, Снайдер и др.), как по полноте

¹ По этому вопросу см. книги: «Опасности ионизирующего излучения для человека» (ИЛ, 1958) и «Чем грозят испытания ядерного оружия» (ИЛ, 1958).

и всесторонности охвата и новизне данных, так и по характеру позиций, занимаемых авторами во многих спорных вопросах наследственности человека, особенно в вопросах о взаимодействии наследственности и среды, примат которой они неоднократно подчеркивают.

Не все взгляды авторов могут быть безоговорочно приняты советским читателем. Особенно критического подхода требует глава, посвященная евгенике. Как известно, эта область антропогенетики подверглась наибольшему извращению и использовалась в реакционных целях для оправдания расизма и колониальных войн. Особого расцвета реакционная евгеника достигла в странах фашизма.

Авторы книги критикуют многие попытки использовать генетику человека с этими целями. Однако даже и при такой достаточно умеренной оценке проблем евгеники авторы высказывают ряд положений, несовместимых с нашими представлениями. Важно также учесть, что в этой главе отражены взгляды на вопросы евгеники умеренной и прогрессивной части западных ученых, что может также представлять интерес для советского читателя.

Следует указать, что из этой главы изъяты два небольших раздела, касающиеся законодательства по вопросам стерилизации и соотношения рождаемости в различных группах населения, так как эти сведения относятся только к США и не представляют научного интереса.

С. Н. Ардашников.

1. Особы
ственности ч
вания облада
смотрим сна
как точная на
ности было н
биолога неза
законы гене
в 1866 г., но ос
ние последую
ного открыти
образом «ме
стями передач
критериев, поз
одним или не
в одной или в
По ряду п
объектом для
можно произво
умов с опреде
скрещивания б
лают генетики
вания того ил
извольно станд
особенно важн
питания, воспит
ром для изучен
длительность и
дуктивности пер
смертности; 5)
затрудняет лока
развитие того и
Все эти обсе
летия на
чить на
в

ГЛАВА I

Человек как объект генетического исследования

1. **Особые проблемы, возникающие при изучении наследственности человека.** Человек как объект генетического исследования обладает особыми преимуществами и недостатками. Рассмотрим сначала недостатки. Обычно считается, что генетика как точная наука возникла в 1900 г., хотя изучение наследственности было начато гораздо раньше. В 1900 г. три европейских биолога независимо друг от друга вновь открыли основные законы генетики, провозглашенные Грегором Менделем в 1866 г., но остававшиеся незамеченными научным миром в течение последующих 34 лет. В первые десятилетия после вторичного открытия законов Менделя генетика занималась главным образом «механизмом» наследственности, т. е. закономерностями передачи генов от одного поколения другому, выявлением критериев, позволяющих решить, обусловлен ли данный признак одним или несколькими генами и локализованы ли эти гены в одной или в разных хромосомах.

По ряду причин человека нельзя считать благоприятным объектом для такого рода исследований: 1) у человека невозможно производить произвольное скрещивание двух индивидумов с определенным генотипом и получать от одного такого скрещивания большое количество потомков, как это обычно делают генетики растений и животных; 2) при изучении наследования того или иного признака у человека невозможно произвольно стандартизировать или изменять условия среды, что особенно важно для генов, зависящих в своем проявлении от питания, воспитания и т. п.; 3) очень неблагоприятным фактором для изучения наследственности человека является большая длительность интервала от рождения до наступления репродуктивного периода; 4) очень плохо поставлена статистика смертности; 5) большое число хромосом у человека (24 пары) затрудняет локализацию в хромосомах генов, обуславливающих развитие того или иного наследственного признака у человека.

Все эти обстоятельства привели к тому, что в первые десятилетия нашего века генетика человека была вынуждена ограничить свои исследования собиранием обширных родословных, в которых тот или иной отчетливо выраженный признак

появляется в ряде последовательных поколений. Ценность исследования обычно определяли по числу индивидуумов-носителей наследственного признака в родословной. Это неизбежно приводило к тому, что исследователи уделяли основное внимание простым доминантным признакам, так как и наследственную передачу этих признаков проследить легче и число индивидуумов, обладающих ими, больше. Это обстоятельство послужило основанием для утверждения, поддерживаемого кое-кем и в настоящее время, что изучение генетики человека должно сводиться к собиранию необычных, исключительных или своеобразных родословных. Как будет видно ниже, такое направление антропогенетики далеко не соответствует ее истинным целям и задачам.

2. Особые преимущества человека как объекта генетического исследования. Генетики, привыкшие работать с такими удобными для генетических экспериментов объектами, как плодовая мушка или мышь, очень быстро осознали трудности, связанные с установлением генетической основы более сложных признаков человека. Это и послужило причиной довольно частых высказываний о непригодности человека как объекта генетических исследований. Однако эта непригодность не так уж безнадёжна. Разумеется, людей нельзя произвольно скрещивать, как это делается в экспериментах на животных или дрозофиле. Однако численность людей настолько велика и человечество существует так давно, что среди них можно найти много браков, интересующих антропогенетиков. Остается лишь найти эти браки. Кроме того, благодаря усилиям ряда исследователей создан ряд математических приемов, специально предназначенных для извлечения максимально возможной информации из данных генетики человека. Эти приемы позволяют, во всяком случае частично, преодолеть ограничения, связанные с малочисленностью человеческих семей, и трудности получения достоверных данных, охватывающих большое число поколений.

Имеются две области генетики, интенсивно разрабатываемые в настоящее время, в которых изучение человека может дать не меньше, чем изучение любого другого объекта. Это физиологическая и популяционная генетика. Физиологическая генетика изучает механизм действия генов, т. е. процессы, обуславливающие развитие определенных морфологических или биохимических признаков у носителей тех или иных определенных генов. Анатомия, физиология и биохимия человека изучены значительно более детально, чем у любого другого животного. Небольшие отклонения от нормы, которые могут остаться совершенно незамеченными у плодовой мушки, сравнительно гораздо лучше выявляются у человека. Поэтому при обнаружении у че-

ловека как
возможность
ных с эти
ную при
сталкивае
экспериме
сительной
мы увиди
указываю
руя мног
в процессе
низма. В
ленных би
нетическим

Популя
личий меж
дей, от кот
сведения.
ками, антр
рас. Недав
кам некот
серологиче
чение част
личных гру
к традици
взаимосвязи
посвящена

Человек
шению к са
дуумов, рав
уже с давни
подобных сл
медицинской
описания ин
ствуют необ
менее нельз
имеющей п
века.

Соверше
ных домаш
в коммерче
все от них
отклонений
О та...

ловека какого-нибудь наследственного признака имеется возможность провести ряд дополнительных, так или иначе связанных с этим признаком исследований, чтобы выяснить первичную причину наследственного дефекта. Однако вместе с тем мы сталкиваемся с невозможностью получения у человека для экспериментирования так называемых чистых линий и с относительной недоступностью эмбриологического материала. Как мы увидим ниже, накапливается все больше и больше данных, указывающих на то, что гены проявляют свое действие, регулируя многочисленные биохимические реакции, происходящие в процессе развития и всей последующей жизни каждого организма. В гл. XII будут рассмотрены некоторые из многочисленных биохимических реакций человека, находящихся под генетическим контролем.

Популяционная генетика изучает природу генетических различий между отдельными группами людей. Имеется много людей, от которых генетику не трудно получить интересующие его сведения. Пользуясь различными морфологическими признаками, антропологи разбили людей как вид на ряд отдельных рас. Недавние успехи в области серологии дали в руки генетикам некоторое количество легко определяемых наследственных серологических различий, существующих между людьми. Изучение частоты этих и других наследственных признаков в различных группах населения является существенным дополнением к традиционным антропологическим методам по изучению взаимосвязи между различными популяциями. Гл. XV будет посвящена этой проблеме.

Человек — существо любознательное, а в особенности по отношению к самому себе. Всякие отклонения у отдельных индивидуумов, равно как и различия между группами индивидуумов, уже с давних времен привлекали его внимание. Некоторые из подобных случаев сохранились в невероятной по своему объему медицинской и антропологической литературе. Хотя такого рода описания иногда тенденциозны и неполны и в них часто отсутствуют необходимые с точки зрения генетики данные, тем не менее нельзя отрицать существования большой литературы, имеющей прямое отношение к проблемам генетики человека.

Совершенно по-иному сложилась ситуация для многих важных домашних животных. Многие скотоводы, разводившие в коммерческих целях лошадей, коров, свиней и овец, делали все от них зависящее, чтобы скрыть появление каких-нибудь отклонений в их стадах, поскольку распространение сведений о таких отклонениях могло снизить ценность стада. Поэтому естественно, что обширные данные по всякого рода абберациям млекопитающих имеются, если не считать человека, только

по лабораторным животным: мышам, крысам и морским свинкам, у которых частота таких аномалий может быть изучена в контролируемых условиях.

Некоторые организмы как бы специально созданы для изучения определенных вопросов генетики. Так, плодовая мушка дрозофила представляет собой почти идеальный лабораторный объект для изучения «механизмов» наследственности. Нейроспора — исключительно удобный объект для изучения генетически контролируемых биохимических реакций. Наследственность количественных признаков хорошо изучена у различных важных для сельского хозяйства растений — кукурузы, сои, пшеницы. Однако при наличии большого количества данных о различных генетических особенностях того или иного конкретного вида растений или животных в целом о наследственности человека, вероятно, известно гораздо больше, чем о каком-либо другом объекте, за исключением кукурузы и дрозофилы. И все же, как мы увидим ниже, это еще только-только начало изучения генетики человека.

3. Задачи данной книги. В небольшой книге было бы безнадежно пытаться дать обзор всего, что известно о наследственности человека. Хотя генетика человека находится еще в младенчестве, все же потребовалось бы, вероятно, несколько больших томов, чтобы хотя бы конспективно изложить все методы и данные в этой области. Поэтому мы постараемся ознакомить читателя с некоторыми этапами прошлого генетики человека и с некоторыми вехами ее будущего развития. Мы надеемся, что это позволит нам ориентировать читателя в отношении ряда проблем, которые могут возникнуть в будущем. Больше внимания будет обращено на методы изучения генетики человека, а не на уже установленные конкретные факты. Даже при таком ограничении придется пренебречь отдельными вопросами. Некоторые из наших читателей будут обескуражены как пропусками, так и, наоборот, выпячиванием некоторых проблем. Мы можем только сказать, что мы постарались включить в книгу те вопросы, которые, по нашему мнению, больше всего нуждаются в освещении.

Читатель, не знакомый с университетскими курсами по математическому анализу и биометрии, будет испытывать трудности в отдельных местах. Мы не намерены приносить извинения по этому поводу. Серьезному исследователю генетики человека, ввиду ее сложности, знание некоторых областей математики столь же необходимо, как астроному или физико-химику. Излагая материал без привлечения математики, можно в конечном счете оказать читателю медвежью услугу. Во всяком случае те, кто захочет ознакомиться с книгой, не владея еще необхо-

Данными ма
нии гл. XII
дальнейш

1. Muller H.
Cornel
2. Roberts J.
sity Pr
3. Sinnott E.
New Y
4. Snyder L.
5. Snyder L.
1951.
6. Sorsby A.
7. Srb A., Ow
8. Stern C., P
1949.

димыми математическими познаниями, могут опустить при чтении гл. XIII и XIV, что не очень сильно скажется на восприятии дальнейшего материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muller H., Little C. C., Snyder L. H., Genetics, medicine, and man, Ithaca, Cornell University Press, 1947.
2. Roberts J. A. F., An introduction to medical genetics, London, Oxford University Press, 1940.
3. Sinnott E. W., Dunn L. C., Dobzhansky Th., Principles of genetics, 4th ed., New York, McGraw-Hill Book Co., 1950.
4. Snyder L. H., Medical genetics. Durham N. C., Duke University Press, 1941.
5. Snyder L. H., The principles of heredity, 4th ed., Boston, D. C. Heath & Co., 1951.
6. Sorsby A. (ed.), Clinical genetics, London, Butterworth & Co., Ltd., 1953.
7. Srb A., Owen R., General genetics, San Francisco, W. H. Freeman & Co., 1952.
8. Stern C., Principles of human genetics, San Francisco, W. H. Freeman & Co., 1949.

ГЛАВА II

Физические основы наследственности человека

У человека, так же как у прочих животных и у растений, ключом к пониманию законов наследственности служит изучение поведения хромосом в момент деления клеток. Это происходит потому, что единицы наследственности — гены, за весьма немногими исключениями, являются составной частью хромосом.

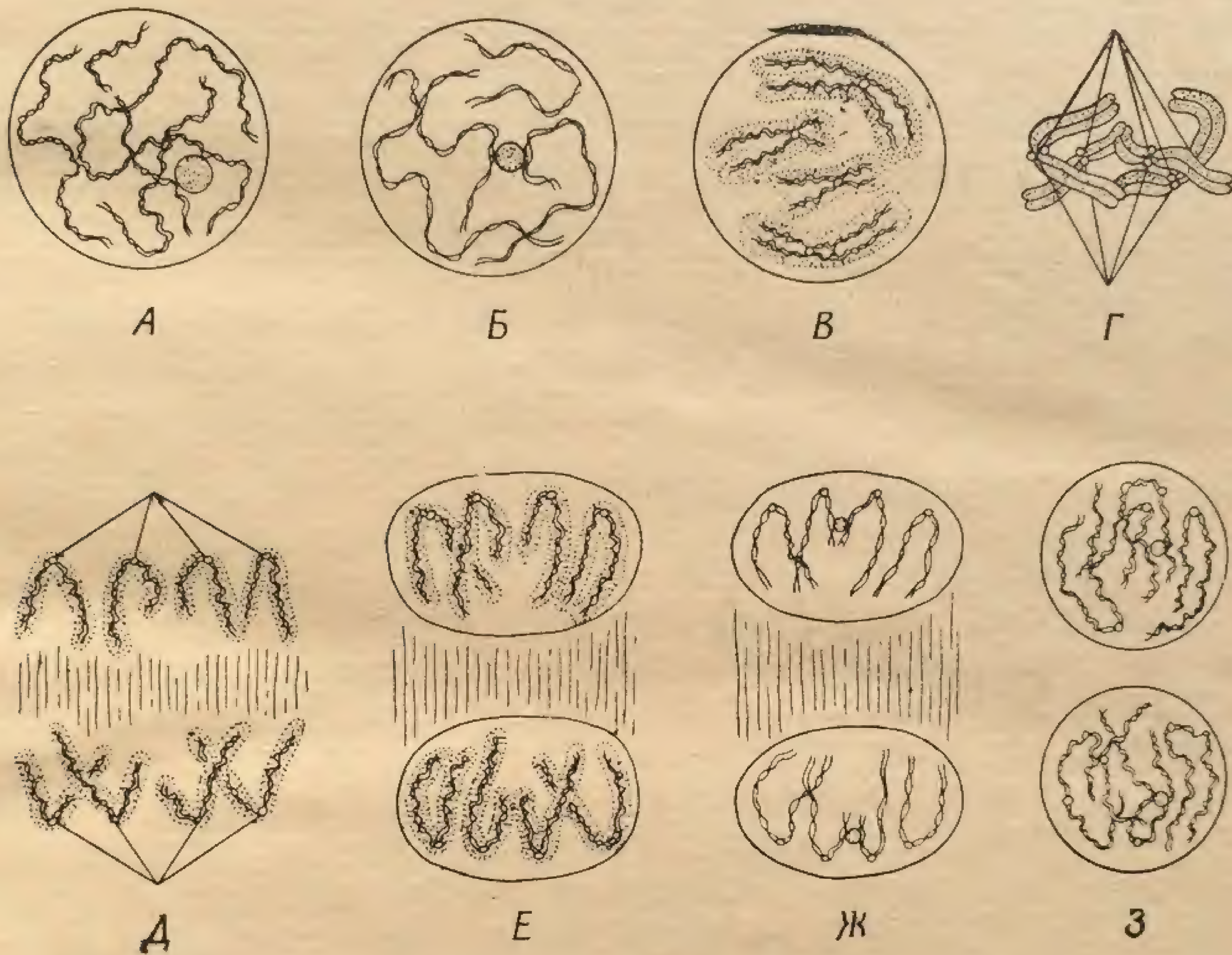
1. Хромосомы. Хромосомы представляют собой небольшие тельца разного объема и формы, расположенные в клеточных ядрах. Они интенсивно окрашиваются некоторыми красителями и выделяются на обычных окрашенных препаратах клетки в виде совершенно темных образований. За немногими исключениями, каждая клетка тела содержит полный набор хромосом. Среднее число хромосом в клетке широко колеблется от одного вида к другому. В клетках некоторых видов животных содержится всего лишь по 2 хромосомы, тогда как в клетках других — до 200.

У человека обычное число хромосом равно 48. Они образуют 24 пары, в которых одна хромосома получается от отца, а другая — от матери. Члены каждой данной пары хромосом мы называем *гомологичными* хромосомами.

2. Гены. Термин *ген* употребляется для обозначения ультрамикроскопических внутриклеточных детерминантов наследственных признаков организма. Соответствующими экспериментами установлено, что гены расположены в линейной последовательности по длине хромосом. Порядок расположения генов, как правило, остается неизменным для всех особей данного определенного вида. Было в развитии генетики такое время, когда считалось, что гены, даже лежащие рядом, резко разделены как морфологически, так и функционально. Но теперь выяснилось, что в хромосоме, представляющей собой непрерывную структуру, соседние гены не независимы друг от друга в своем действии. Другими словами, в противоположность прежним взглядам гены в настоящее время рассматривают как «гораздо более слабо разграниченные части единого агрегата — хромосомы,

которая сама по себе представляет собой некоторое единство и легко реагирует на определенные изменения в окружающей среде» [2].

3. Митоз. При подготовке соматической клетки к обычному (митотическому) делению каждая из хромосом, содержащихся в ядре клетки, удваивается, причем способ удвоения нам еще



Фиг. 1. Митоз.

Каждая из дочерних клеток имеет тот же набор хромосом, что и материнская клетка. В митотическом процессе принято различать: А—В—профазу; Г—метафазу; Д—анафазу; Е—З—телофазу.

не ясен. Удвоение остается незавершенным в одной точке, которая называется *центромерой*. Затем ядерная оболочка распадается и каждая удвоившаяся хромосома с ее двумя нитями, все еще привязанными к центромере, перемещается к центру клетки. Внутриклеточные силы, вызывающие это перемещение хромосом, нам мало понятны. Одним из главных видимых проявлений этих сил является так называемое *веретено*, возникающее при делении клетки. После того как хромосомы заняли экваториальное положение в веретене, центромеры делятся и половинки раздвоившейся хромосомы отходят друг от друга, направляясь к противоположным полюсам веретена. Обычно обе дочерние клетки получают совершенно одинаковые наборы

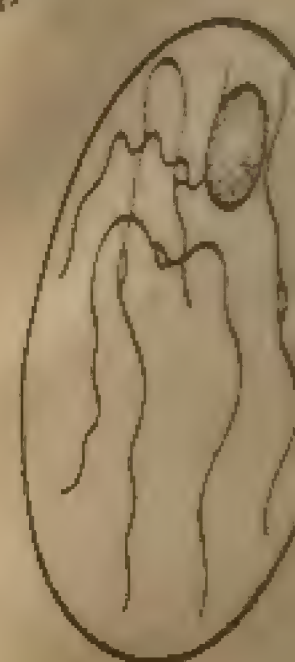
хромосом, являющихся копиями хромосом родительской клетки, в результате чего в каждой дочерней клетке оказывается по 48 хромосом. На фиг. 1 схематически представлено течение митоза. С самого начала процесса деления и до расположения хромосом по экватору веретена происходит постепенное укорочение или сжатие хромосом. Для простоты изображена клетка с двумя парами хромосом.

4. Мейоз. Два клеточных деления (*мейотических*), предшествующие образованию половых клеток, протекают несколько иначе. На ранней стадии гомологичные хромосомы сближаются, располагаясь таким образом, чтобы соответственные части двух хромосом оказались рядом. Непосредственно до этого сближения или тотчас же после него каждая из хромосом удваивается, как и прежде, причем и в данном случае процесс остается незавершенным в центромере. Образовавшиеся в результате продольного деления половинки, называемые *хроматидами*, остаются в тесном соприкосновении друг с другом. На этой стадии попарного расположения хромосом может произойти обмен участками между хроматидами гомологичных хромосом; здесь также наблюдается постепенное укорочение хромосом. Затем быстро следуют одно за другим два деления клеток. При первом из этих делений расходятся две центромеры, каждая с двумя прикрепленными к ней хроматидами. Затем центромеры делятся, и при следующем клеточном делении эти две хроматиды расходятся. Каждая из четырех образовавшихся дочерних клеток получает по одному представителю от каждой пары хромосом, так что число хромосом в ней оказывается равным 24, а не 48. Однако вследствие вышеупомянутого обмена участками, который называется *кроссинговером* (*перекрест*), может оказаться, что этот единственный представитель изначальной пары хромосом будет состоять из элементов, произошедших от обоих партнеров изначальной пары. Последовательность стадий мейоза показана на фиг. 2.

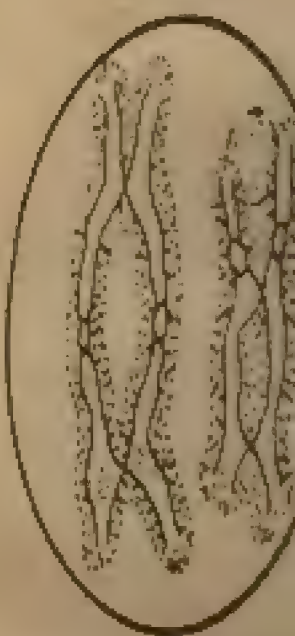
Поведение одной пары хромосом при мейозе не зависит от поведения любой другой пары. Так, если из первой пары хромосом половая клетка получает отцовскую хромосому, то из второй хромосомной пары она может получить хромосому, произошедшую либо от отца, либо от матери, и то же самое можно сказать про остальные пары хромосом. Гены, локализованные в хромосомах, конечно, передаются вместе с ними.

5. Цитологическая карта хромосом. На фиг. 3 представлена микрофотография хромосом человека в процессе митотического деления клетки как раз перед тем, как расщепление хромосом становится ясно заметным. На более ранних стадиях деления

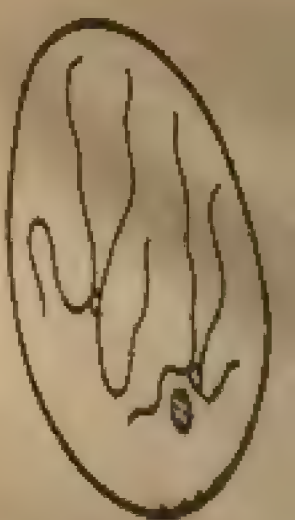
клетки (в мейозе)
имеют вид той же
расположены
личины, называ-
ний и животно-



A



B

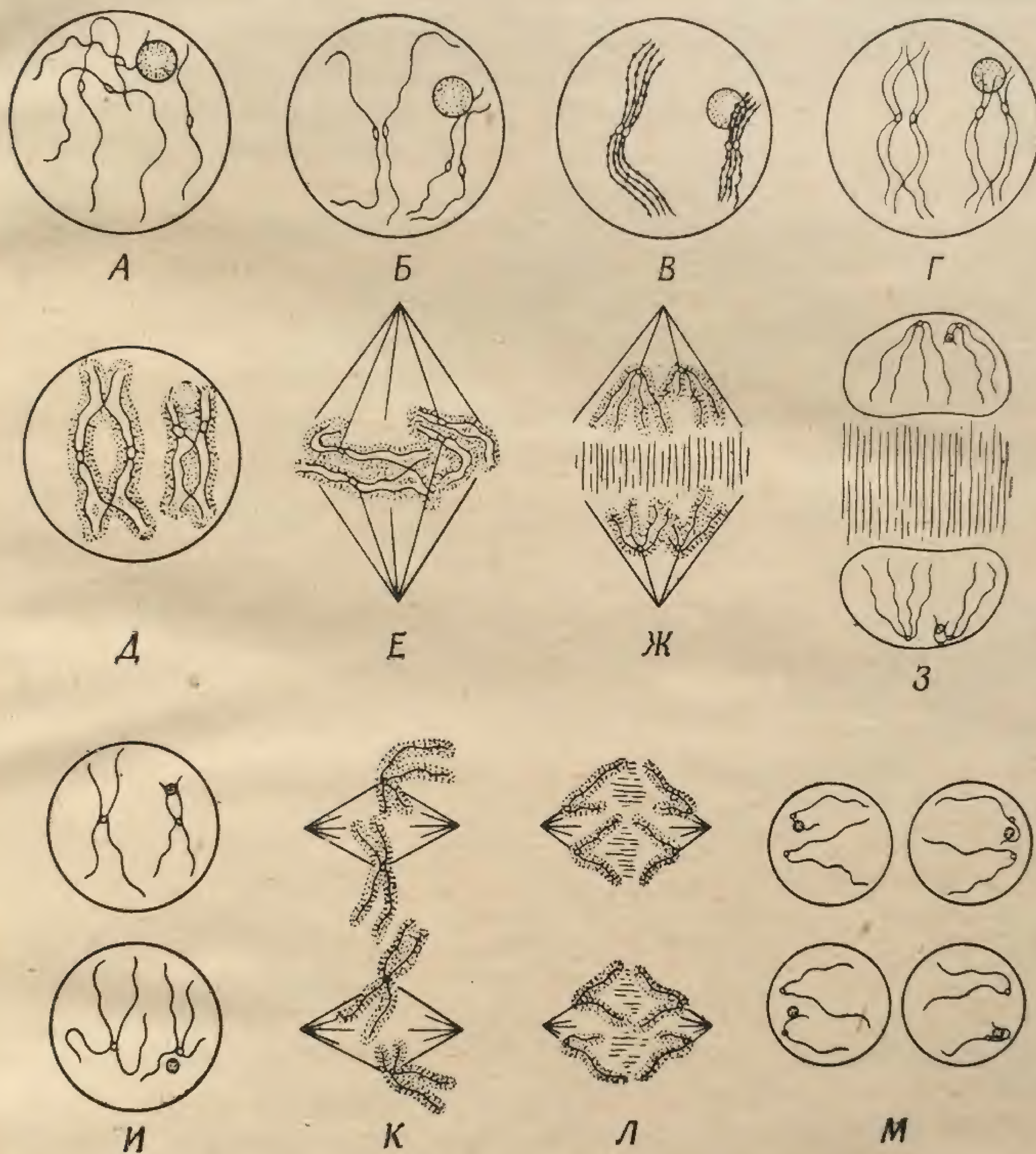


D

Для простоты на
изображен

связаны со скле-
ства, которые
имеются две хр-
тельных наблю-
ствием или отс-
лана попытка

клетки (в *профазе*) хромосомы значительно менее плотные и имеют вид тонких, темнокрашивающихся нитей, вдоль которых расположены еще темнее окрашивающиеся глыбки разной величины, называемые *хромомерами*. У различных видов растений и животных некоторые определенные хромосомы постоянно



Фиг. 2. Мейоз.

Для простоты изображены лишь две пары хромосом. Шаровидное тельце в ядре, изображенное на этой фигуре и на фиг. 1, представляет собой ядрышко.

связаны со скоплениями по-особому окрашивающегося вещества, которые называются *ядрышками*. В ядре клеток человека имеются две хромосомы, несущие ядрышки. В результате тщательных наблюдений за расположением хромомер и за присутствием или отсутствием ядрышек и их признаками, была сделана попытка построить цитологическую карту хромосом

человека [7]. На фиг. 4 схематически изображены хромосомы человека, связанные с ядрышками, условно обозначаемые как



Фиг. 3. Хромосомы человека на стадии метафазы.

хромосомы 1 и 2, в профазе клеток семенника. Видно, что хромомеры этих хромосом отличаются одна от другой и по размерам и по относительным расстояниям между ними. Эти размеры постоянны и повторяются от клетки к клетке. При терпении и навыке можно составить себе представление о характере расположения хромомер, и это вместе с присутствием ядрышек позволяет идентифицировать каждую из этих двух хромосом в соответственно обработанном материале. Не исключена возможность, что со временем удастся создать такую же карту

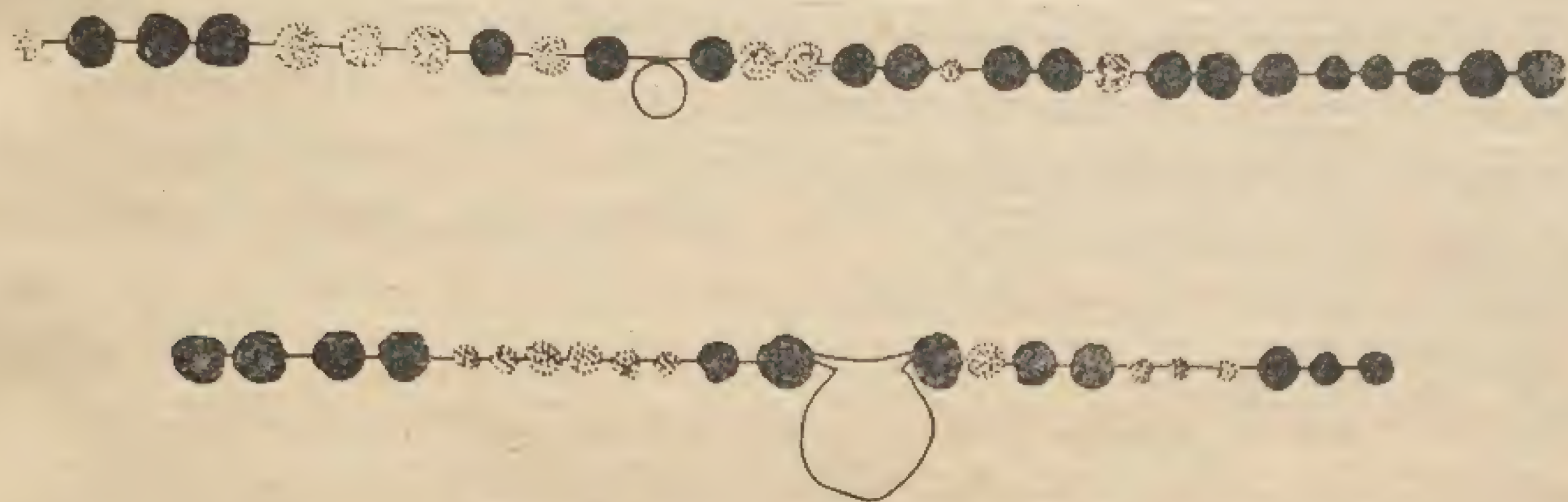
Фиг. 4. Полусинтеза
хромосом человека (хром
ра

Такое постоянство т
имер в хромосоме пред
постоянства последовате
повторилось много. В де
сти каждая хромомера
связана либо с одним, л
гими генами. Внутрен
ная структура хромосо
еще плохо известна. Бе
особые белки, называем
протеинами», но как о
гаются нам неизвестно.

6. Определение пола.
дой из 24 пар хромосо
вило, сходны между со
ему виду. Но из это
имеется одно исключен
чин имеется пара не
хромосом, называемая
Женщины же имеют две
крупнее Y-хромосомы.
родов — половина из
Y-хромосому, тогда как
Е результате произвол
с яйцеклетками, получа
числе — зиготы, получа
щие две X-хромосо
вторые — особе

2 Зак. 32

и для каждой из остальных 22 хромосом. Однако даже на самых хороших препаратах хромосомы так сильно налегают друг на друга, что трудно ясно разглядеть какую-либо одну из них. Кроме того, хромосомы часто фрагментируются в процессе изготовления срезов. Все это весьма затрудняет создание хромосомных карт.



Фиг. 4. Полусхематическое изображение 1-й и 2-й хромосом человека (хромосомы, несущие на себе ядрышки) на ранних стадиях митоза.

Такое постоянство последовательности расположения хромомер в хромосоме представляет собой цитологическую основу постоянства последовательности расположения генов, о которой говорилось выше. В действительности каждая хромомера может быть связана либо с одним, либо со многими генами. Внутренняя детальная структура хромосомы нам все еще плохо известна. Ее составляют особые белки, называемые «нуклеопротеидами», но как они располагаются нам неизвестно.

6. Определение пола. Члены каждой из 24 пар хромосом, как правило, сходны между собой по своему виду. Но из этого правила имеется одно исключение. У мужчин имеется пара неидентичных хромосом, называемая «пара XY».

Женщины же имеют две X-хромосомы. X-хромосома значительно крупнее Y-хромосомы. Мужские половые клетки бывают двух родов — половина из них содержит X-хромосому, а половина — Y-хромосому, тогда как все яйцеклетки содержат X-хромосомы. В результате произвольного соединения двух типов спермиев с яйцеклетками получают двоякого рода зиготы в равном числе — зиготы, несущие X- и Y-хромосомы, и зиготы, несущие две X-хромосомы. Первые дают особей мужского пола, вторые — особей женского пола. Этот механизм автоматически



Фиг. 5. Хромосомные основы определения пола у человека. Объяснения в тексте.

воспроизводится в каждом поколении. Схема процесса изображена на фиг. 5.

7. Число генов. Немало было затрачено труда, чтобы приблизительно определить число генов, имеющих у дрозофилы. По наиболее надежным оценкам, в ядре (диплоидном) самки дрозофилы содержится не менее 10—20 тыс. генов. Ядро самца дрозофилы, вследствие присутствия в нем вместо второй X-хромосомы Y-хромосомы, которая в значительной своей части генетически инертна, содержит, конечно, несколько меньшее число генов. Единственная до сих пор попытка оценить число генов, имеющих у человека, дала значение 40—80 тыс. (для диплоидного ядра), причем разница между мужчиной и женщиной относительно меньше, чем между самцом и самкой у дрозофилы, вследствие большего числа аутосом¹ у человека [8]. Эти оценки весьма приблизительные; особенно мало обосновано утверждение о том, что число генов у человека больше, чем у дрозофилы. Но если даже у человека генов не больше, чем у дрозофилы, все же очевидно, какой потребуется колоссальный труд, чтобы детально выяснить типы человеческих генов и их функции².

ЛИТЕРАТУРА

1. Darlington C. D., Recent advances in cytology, 2d ed., Philadelphia, R. Blakiston's Son & Co., 1937.
2. Demerec M., Annual report of the director of the department of genetics, Carnegie Institution of Washington Year Book, No. 50, pp. 167—174, 1951.
3. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, Vol. IX, Genes and chromosomes, Lancaster, Science Press, 1941.
4. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, Vol. XVI, Genes and mutations, Lancaster, Science Press, 1951.
5. Mirsky A. E., The chemistry of heredity, Scient. Monthly, February, 1953, p. 47.
6. Riley H. P., Introduction to genetics and cytogenetics, New York, John Wiley & Sons, 1948.
7. Schultz J., St. Lawrence P., A cytological basis for a map of the nucleolar chromosome in man, J. Hered., 40, 31—38 (1949).
8. Spuhler J. N., On the number of genes in man, Science, 108, 279—280 (1948).
9. Sharp L. W., Fundamentals of cytology, New York, McGraw-Hill Book Co., 1943.
10. White M. J. D., The chromosomes, 2d rev. ed., London, Methuen & Co. Ltd, 1942.

¹ Все хромосомы, не являющиеся половыми, называют *аутосомами*.

² Авторы не излагают последних данных по вопросу о биохимических основах структуры хромосом. Эти данные можно найти в статье Н. П. Дубинина «Проблемы физических и химических основ наследственности» (Биофизика, 1, 8, 1956).

Тем, кто не знает, как представить себе образы в пределах жизни в основе ряда веков, о которых речь идет, особенностей эритроцитов, возможных генетически.

1. Число возможных наследственных анемий

красных кровяных

1) наследственные

чаются анемией; 2)

реакциях. К числу

наследственную ос

(средиземноморская

овалоцитоз и синдром

влена патологически

деленной точке хро

жет получить патол

родителей, либо от

лучит соответствующ

Индивидуум назыв

конкретного генног

телей одинаковые,

эти гены различны,

Альтернативные фо

ном генном локусе

По отношению к ло

или быть гомозигот

зательно, три генет

положение в одном

локусах, то число

ческих комбинаций

ГЛАВА III

Генетическое разнообразие человека

Тем, кто не знаком с генетическими концепциями, трудно представить себе огромные возможности генетического разнообразия в пределах вида *Homo sapiens*. Непонимание этого лежит в основе ряда недоразумений, касающихся генетики человека, о которых речь идет ниже. Обзор данных по наследованию особенностей эритроцитов человека иллюстрирует размах возможных генетических различий между людьми.

1. Число возможных различных генотипов в отношении наследственных анемий. Грубо говоря, наследственные признаки красных кровяных клеток можно разделить на две группы: 1) наследственные аномалии в эритроцитах, которые часто встречаются анемией; 2) наследственные различия в серологических реакциях. К числу наследственных анемий, имеющих простую наследственную основу, относятся сфероцитоз, талассемия (средиземноморская анемия), серповидноклеточная анемия, овалоцитоз и синдром Фанкони. Каждая из этих анемий обусловлена патологическим геном, локализованным в некоторой определенной точке хромосомы (генный локус). Индивидуум может получить патологический ген этих анемий либо от обоих родителей, либо от одного из них, или, что более вероятно, получит соответствующие нормальные гены от обоих родителей. Индивидуум называется гомозиготным в отношении данного конкретного генного локуса, если он получил от обоих родителей одинаковые, свойственные данному локусу гены; если же эти гены различны, то индивидуум называется гетерозиготным. Альтернативные формы гена, которые могут встречаться в данном генном локусе, называют аллеломорфами или аллелями. По отношению к любой наследственной анемии индивидуум может быть гомозиготным по нормальному гену и гетерозиготным или гомозиготным по патологическому гену. Имеются, следовательно, три генетические альтернативы. Если допустить, что положение в одном локусе не зависит от положения в других локусах, то число теоретически возможных различных генетических комбинаций по указанным пяти анемиям равно $3^5 = 243$.

2. Число возможных различных генотипов в отношении серологических реакций. Помимо наследственных анемий, между эритроцитами имеются наследственные серологические различия. Эти различия касаются характера реакции красных кровяных клеток с определенными тест-сыворотками. Сами реакции будут рассмотрены в последующих главах. Эти серологические различия в большинстве случаев наследуются просто. Наличие данного гена обуславливает наличие данной реакции, и, наоборот, при отсутствии этого гена реакций не наблюдается. Для некоторых из этих реакций характерна полиморфность проявления, обусловленная наличием многих альтернативных форм данного гена, т. е. «множественных аллелей». Множественный аллелизм значительно увеличивает возможности генетических различий между индивидуумами. Так, при 3 альтернативных формах гена, из коих в каждый данный момент у индивидуума могут присутствовать только 2, число возможных генных структур — *генотипов* — равно 6. При 4 аллелях число возможных генотипов равно 10. Общим выражением для числа возможных генотипов при n аллелях будет:

$$n + (n - 1) + (n - 2) + (n - 3) + \dots + 1 = n(n + 1)/2.$$

При этом число гетерозигот равно $n(n - 1)/2$, а число гомозигот — n .

В настоящее время известно по крайней мере 17, по-видимому, независимо наследующихся типов серологических различий между индивидуумами. Восемь из них крайне редки. Одна из этих 17 реакций, так называемая «Rh-реакция», зависит по меньшей мере от 8 различных аллелей (или тесно сцепленных комплексов генов; см. гл. VIII, п. 6). Эти 8 аллелей могут дать 36 комбинаций, из которых любая может встретиться у данной особи. Другое различие, на котором основана система групп крови A_1 , A_2 , B и O, обусловлено 4 аллелями, которые могут встречаться в 10 различных комбинациях. Остальные 15 серологических признаков зависят, насколько можно судить по имеющимся данным, от одной пары аллелей каждый. Однако вполне возможно, что дальнейшие исследования вскроют множественный аллелизм в некоторых из этих локусов. Но если даже предположить, что каждая из 17 серологических реакций обусловлена одной парой генов, общее количество возможных генотипов составит $3^{17} = 129\,140\,163$.

3. Общее число возможных генотипов в отношении красных кровяных телец. Если подсчитать число возможных генотипов в отношении анемий и серологических реакций вместе, то оно окажется равным $129\,140\,163 \times 243 = 31\,381\,059\,609$. Совершенно ясно, что очень многие из этих возможных комбинаций никогда

не осуществлялись. Нес-
у определенных рас, встре-
чае, чем в других. Так
талассемии, в Италии и Г
2400 родившихся, а сре-
видуумы, гомозиготные
ноклеточную форму эрит-
шихся среди американск
американского населения
венных за другие виды
рас не столь ограничен
пяти генам, обуславлива
определенно меньше, чем

$$\frac{1}{24 \cdot 10^3} \cdot \frac{1}{5 \cdot 10^2}$$

Некоторые из указ
также весьма редки. Сле
что число возможных ге
признакам красных кро
нако надо иметь в виду
столько редки, что они
тяжении всей истории ч
тест-сывороток настольк
даже самой хорошей лаб
сывороток. Рейс и Санд
лее хорошо оборудованн
подсчитали, что, использ
можно различать 29 952
при помощи тест-сыворо
готу от гетерозиготы, в
различные генотипы. Пр
роток 475 лондонцев был
групп крови. Однако, н
признать, что в настояш
множество различных ге
логических различий.
Изучение наследствен
ток находится, как, впро
ранней стадии своего
часть генетических разли
кам отдельных индиви
обнаружение каждого
щего минимум 3
число возможных

не осуществлялись. Некоторые анемии наблюдаются только у определенных рас, встречаясь в одних районах земного шара чаще, чем в других. Так, индивидуумы, гомозиготные по гену талассемии, в Италии и Греции встречаются у одного из каждых 2400 родившихся, а среди негров — значительно реже. Индивидуумы, гомозиготные по гену, обуславливающему серповидноклеточную форму эритроцитов, составляют 2 на 1000 родившихся среди американских негров и очень редки среди прочего американского населения. Хотя распределение генов, ответственных за другие виды анемий, среди различных человеческих рас не столь ограничено, вероятность гомозиготности по всем пяти генам, обуславливающим указанные выше формы анемий, определенно меньше, чем

$$\frac{1}{2,4 \cdot 10^3} \cdot \frac{1}{5 \cdot 10^2} \cdot \frac{1}{1 \cdot 10^5} \cdot \frac{1}{1 \cdot 10^5} \cdot \frac{1}{1 \cdot 10^5} = \frac{1}{12 \cdot 10^{20}}.$$

Некоторые из указанных выше серологических реакций также весьма редки. Следовательно, хотя мы и вправе сказать, что число возможных генотипов по известным наследственным признакам красных кровяных клеток превышает 1 млрд., однако надо иметь в виду, что большинство этих генотипов настолько редки, что они могли не встретиться ни разу на протяжении всей истории человечества. Кроме того, некоторые из тест-сывороток настолько редко встречаются, что ни в одной даже самой хорошей лаборатории нельзя найти набор всех этих сывороток. Рейс и Санджер [2], работающие в одной из наиболее хорошо оборудованных серологических лабораторий мира, подсчитали, что, используя 8 групп легко доступных сывороток, можно различать 29 952 серологические комбинации. Поскольку при помощи тест-сывороток не всегда можно отличить гомозиготу от гетерозиготы, в некоторые из этих комбинаций входят различные генотипы. При исследовании при помощи этих сывороток 475 лондонцев было выделено 296 различных комбинаций групп крови. Однако, несмотря на эти ограничения, следует признать, что в настоящее время у человека можно различать множество различных генотипов на основании одних лишь серологических различий.

Изучение наследственных признаков красных кровяных клеток находится, как, впрочем, и вся генетика человека, на очень ранней стадии своего развития. Выявлена лишь небольшая часть генетических различий между красными кровяными клетками отдельных индивидуумов. Принимая во внимание, что обнаружение каждого нового генного локуса, обуславливающего минимум 3 новых генотипа, по меньшей мере утраивает число возможных комбинаций, а также то обстоятельство, что

серии множественных аллелей не так уже редки, есть все основания предполагать, что число возможных генетических комбинаций в отношении красных кровяных клеток в течение ближайших 10—20 лет значительно увеличится по сравнению с теми несколькими миллионами, которые уже представлены у современных обитателей земного шара.

4. Биохимические основы наследственных морфологических и серологических различий между эритроцитами. Подлинные биохимические основы наследственных морфологических и серологических различий между эритроцитами в настоящее время неизвестны. Однако было установлено, что сложный белок — *гемоглобин*, — обуславливающий красную окраску эритроцитов и обеспечивающий перенос кислорода в организме, ненормален при некоторых наследственных анемиях, характеризующихся эритроцитами необычного вида и формы (см. гл. XII, п. 7). Реакции, характерные для групп крови АВО, обусловлены, по видимому, веществами, частично состоящими из углеродно-липидных комплексов и в норме органически связанными с белками. По всей вероятности, со временем удастся доказать, что все эти наследственные вариации так или иначе связаны со сложными различиями в структуре белков и других веществ, входящих в состав эритроцитов. Это позволяет получить представление о генетическом контроле над биохимической изменчивостью эритроцитов, размах которой необычайно велик.

5. Генетическое разнообразие человека. Эритроцит — это лишь одна из многих специализированных клеток человека. С точки зрения видимой клеточной дифференцировки это одна из наиболее простых специализированных клеток. Микроскопическое строение нервных клеток, лейкоцитов, мышечных и железистых клеток гораздо сложнее. Несомненно, сделаны лишь первые шаги в установлении наследственных различий между эритроцитами разных индивидуумов. Нет оснований предполагать, что генетическая сложность эритроцитов является исключением. Просто доступность эритроцитов и свойственные им серологические реакции позволяют относительно быстро выявить эту сложность. Если это так, то можно путем экстраполяции того, что известно о генетике красных кровяных телец, прийти к представлению о колоссальном количестве наследственно обусловленных различий между людьми. Наличие в хромосомах каждого взрослого человека от 20 до 40 тыс. пар генов — вот теоретическая основа для этих различий. Все, что известно об эритроцитах, представляет собой осязаемую связь теоретических рассуждений и фактических данных.

1. Neel J. V., Inheritance of Blood Groups, 1950.
2. Race R. R., Sanger R., Blood Groups in Man, 1950.
3. Wiener A. S., Blood Groups, 1949.
C. Thomas, 1949.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neel J. V., Inherited abnormalities of the cellular constituents of the blood.
См. Sorsby A. (ed.), Clinical genetics, London, Butterworth & Co., 1953.
2. Race R. R., Sanger R., Blood groups in man, Springfield, Charles C. Thomas, 1950.
3. Wiener A. S., Blood groups and transfusion, 3d ed., Springfield, Charles C. Thomas, 1943.

ГЛАВА IV

Наследственность и среда

Проблема степени возможного влияния факторов среды на проявление генотипа представляет собой одну из старейших проблем биологии. К сожалению, в прошлом при обсуждении этой проблемы проявлялось больше тенденциозности, чем разумной прозорливости. Биология настолько разрослась, что одному человеку просто трудно оценить значение всего нового, что открыто в различных ее областях. Это поневоле ведет к тому, что каждый исследователь придает главное или даже чрезмерно большое значение тому материалу, с которым он больше знаком. Ни в какой другой области эта тенденция не выявилась так ярко, как при обсуждении проблемы относительной роли наследственности и среды.

1. Взаимодействие гена и среды. Многие из наших представлений о проблеме относительной роли среды и наследственности человека навеяны результатами, полученными в экспериментах на животных. Правда, на животных экспериментатор может произвольно наметить и провести любые исследования для получения ответа на интересующий его вопрос, что, конечно, невозможно при изучении человека. Достаточно привести один лишь пример. У плодовой мушки дрозофилы по всему телу разбросаны тонкие волоски или щетинки. Местоположение каждой щетинки в общем более или менее точно определено. В частности, в одном участке тела обычно бывает 4 щетинки. Однако если выращивать в обычных лабораторных условиях мух, гомозиготных по гену *pyd* (*polychaetoid* — многощетинковость), то число щетинок в этих участках в среднем бывает равно 6,5. В среднем число щетинок на 2,5 больше, чем в норме, но отмечается все же значительная изменчивость по числу и размерам щетинок от мухи к мухе, причем число щетинок может варьировать от 5 до 9. Такая изменчивость наблюдается, несмотря на то, что эти мухи в течение многих поколений размножались в условиях тесного инбридинга, и, следовательно, все они были генетически весьма сходны. Естественно, возник вопрос, не обусловлена ли изменчивость числа щетинок у различных особей этой инбридированной линии условиями среды,

в которых происхо-
из факторов среды
вать влияние на ра-
что у мух, развива-
участке в среднем
развивавшихся пр-
при комнатной тем-
(фактически на гр-
такие же мухи в
в среднем 7 щети-
вывод, что изменч-
мух, развивающих-
сти различиями в
цессе развития от-
другие факторы, п-

При желании м-
менчивостью числа
строения зубов у ч-
ные различия в ч-
больше резцов, у
у третьих вовсе от-
димому, наследств-
зубов. Эти различ-
но частично обусл-
дефектами питания
стояние зубов в во-
следственных факт-

Для сравнения м-
у человека. Люди
признака, причем
следственные. Встре-
смотря на ежеднев-
неможения, мышцы
более полные люди
мышечную силу.
только при опреде-
жаются до голодног-
трационных лагеря
второй мировой вой-

2. Подход к про-
у человека не суще-
стестве, в каком те-
нается селекционера
Если даже такие ли-
общества не по-

в которых происходит развитие. Были исследованы некоторые из факторов среды, которые предположительно могут оказывать влияние на развитие щетинок. При этом было установлено, что у мух, развивавшихся при 14°, число щетинок на указанном участке в среднем равно 9, а у генетически идентичных мух, развивавшихся при 29°, — только 6. Мухи, выращивавшиеся при комнатной температуре в условиях ограничения питания (фактически на грани голода), имели в среднем 5 щетинок, а такие же мухи в очень благоприятных условиях питания — в среднем 7 щетинок. Можно считать вполне обоснованным вывод, что изменчивость числа щетинок, наблюдаемая в линии мух, развивающихся в «обычных» условиях, обусловлена отчасти различиями в температуре и питании, создающимися в процессе развития отдельных особей. Однако в этом участвуют и другие факторы, природа которых неизвестна.

При желании можно провести грубое сравнение между изменчивостью числа щетинок у мух и изменчивостью числа и строения зубов у человека. Между людьми имеются значительные различия в числе зубов. У одних отсутствует один или больше резцов, у других отсутствует третий коренной зуб, а у третьих вообще отсутствуют все зубы. Все эти аномалии, по-видимому, наследственны. Наблюдаются различия и в строении зубов. Эти различия частично имеют наследственную основу, но частично обусловлены определенными заболеваниями или дефектами питания в критические периоды развития зубов. Состояние зубов в возрасте, скажем, 21 года зависит как от наследственных факторов, так и от факторов среды.

Для сравнения может служить также степень развития мышц у человека. Люди значительно различаются в отношении этого признака, причем эти различия, по крайней мере частично, наследственны. Встречаются худощавые люди, у которых, несмотря на ежедневные упражнения чуть ли не до полного истощения, мышцы остаются слабыми и дряблыми, тогда как более полные люди при минимуме упражнений сохраняют свою мышечную силу. Однако указанные различия выявляются только при определенном уровне питания. Если питание снижается до голодного минимума, как это имело место в концентрационных лагерях и в лагерях для военнопленных во время второй мировой войны, то указанные выше различия стираются.

2. Подход к проблеме наследственность — среда у человека.
У человека не существует генетически однородных линий в том смысле, в каком термин «генетическая однородность» применяется селекционерами по отношению к животным и растениям. Если даже такие линии и существуют, то условия человеческого общества не позволяют провести строго контролируемые

наблюдения по выяснению влияния изменений условий среды на рост и развитие человека. Поэтому при исследовании человеческих популяций практически невозможно создать условия, которые позволили бы дать точный ответ на вопрос об относительной роли наследственности и среды в физиологии и патологии человека. Хотя различия в развитии зубов у человека были замечены еще на заре истории, однако об относительной роли наследственности и среды в этих различиях нам известно гораздо меньше, чем о генетике числа щетинок у плодовой мушки и о модификации в проявлении генотипа щетинок под влиянием различных факторов среды. Тем не менее, несмотря на трудности в оценке роли факторов среды у человека, имеется по крайней мере три различных пути для более точного определения влияния факторов среды на развитие признаков у человека.

1) Хотя у человека нет инбредных (т. е. генетически однородных) линий, однако каждая пара однояйцевых близнецов фактически представляет собой «линию», состоящую из двух генетически идентичных индивидуумов. Тщательное изучение сходства и различия между такими близнецами дает очень важные сведения относительно роли наследственности в развитии многих признаков. Иногда случается, что таких близнецов разлучают в раннем возрасте и воспитывают в резко различных условиях. Возникающие при этом различия между ними позволяют в известной мере оценить влияние среды на выражение генотипа. Поскольку однояйцевые близнецы рождаются лишь в одном случае из 240 и поскольку обычно прилагают все усилия к тому, чтобы не разлучать таких близнецов, в Америке удалось тщательно изучить лишь сравнительно немного случаев раздельно воспитанных идентичных близнецов. Основные результаты этих исследований, равно как и вообще все данные, касающиеся близнецов, будут рассмотрены в гл. XVI.

2) Другим подходом к оценке относительной роли наследственности и среды у человека служат исследования различных признаков у группы людей, условия существования которых резко изменились. Жители многих стран иммигрировали в США. Все они, большей частью молодые люди, освоившись на новом месте, вступали в браки главным образом со своими земляками. Дети от таких браков генетически сходны со своими родителями, но воспитываются в иных, чем их родители, условиях среды. Собственно говоря, благодаря стремлению иммигрантов к сохранению своих традиций и привычек, различия между условиями среды старой и новой родины значительно меньше, чем возможный диапазон различных условий среды в пределах самих США. Сравнение физических характеристик иммигрантов и их детей выявило ряд интересных фактов. Одно

из наиболее ранних и хорошо известных исследований в этой области — это работа Боаса [1], который сравнил данные обследования иммигрантов из различных местностей Европы и их детей, родившихся уже в Америке, и выявил различия между ними в форме черепа — признак, рассматриваемый антропологами как в достаточной мере константный для данной расовой группы и относительно весьма устойчивый к воздействиям среды. Несколько позднее Шапиро [8] показал, что дети японских иммигрантов на Гавайских островах весили больше и были выше, чем их родители. Разница в росте доходила до $1\frac{5}{8}$ дюйма (4 см) у мужчин и $\frac{5}{8}$ дюйма (1,6 см) — у женщин. Наблюдались также изменения в форме черепа, а также тенденция к сужению бедер, грудной клетки и лица. Более или менее сходные изменения наблюдались и у детей китайских иммигрантов [5]. Наконец, Гольдштейн [2] сравнил детей, родители которых эмигрировали из Мексики в Техас, с их родителями и с детьми мексиканцев из тех же местностей, откуда прибыли иммигранты. Он также обнаружил существенные различия в росте и подтвердил данные, полученные Боасом на иммигрантах из Европы и Шапиро — на японских иммигрантах, о некоторой тенденции к сужению черепа и лица у потомков иммигрантов в отличие от их родителей.

Правда, в прошлом столетии было отмечено постепенное увеличение роста людей во многих странах, причины которого не совсем ясны. Однако увеличение роста, выявленное в приведенных выше исследованиях, несомненно превышает то, которого можно было бы ожидать на основании отмеченной только общей тенденции к увеличению роста у людей. Напрашивается вывод, что в США условия среды более благоприятны для высокого роста, чем в тех странах, откуда прибыли иммигранты. То обстоятельство, что сицилийцы, как правило, ниже ростом, чем шведы, может объясняться как различиями в диете, так и различиями в генотипе этих двух популяций. В свете большого количества экспериментальных данных по влиянию различной диеты на рост животных самый факт влияния условий среды на рост человека не вызывает удивления. Однако следует отметить, что увеличение роста должно сопровождаться изменениями в пропорциях тела.

Как указывалось выше, рожденные в Америке дети иммигрантов в отношении питания в основном сохраняют вкусы и привычки своих родителей. Даже в больших городах, где проводилась большая часть упомянутых выше исследований, культура и быт «старой родины» сохраняются часто в удивительно сильной степени. И если влияние среды проявляется достаточно отчетливо даже при этих условиях, то можно себе представить, что дальнейшая ассимиляция иммигрантов с вытекающим

отсюда изменением условий среды приведет к еще большим изменениям роста и пропорций тела. Пока приподнят лишь кончик занавеса, скрывающего очень интересную область исследования. Весьма желательно было бы обследовать второе поколение потомков иммигрантов.

3) Третьим источником данных по влиянию факторов среды на выражение генотипа служит медицина. Лечение многих разнообразных наследственных болезней заключается главным образом в изменении среды. В одних случаях эти изменения ничтожны, в других они значительны. Наблюдая одного и того же больного до и во время лечения, врач может прийти к определенным выводам относительно факторов среды. Этот метод можно иллюстрировать следующими примерами.

а) Некоторые люди с возрастом теряют способность к использованию сахара крови как источника энергии ввиду недостатка у них инсулина — гормона, секретируемого поджелудочной железой. Эта болезнь известна под названием *сахарный диабет*. Многими исследованиями показана важная роль наследственности при этом заболевании. Второе назначение врача, приглашенного к больному сахарным диабетом, обычно сводится к ограничению количества сахара и крахмала, потребляемых больным. Уже одно это изменение в «условиях внешней среды» в легких случаях заболевания позволяет понизить содержание сахара в крови до нормы или почти до нормы без необходимости проведения в дальнейшем каких-либо дополнительных лечебных мероприятий. В более тяжелых случаях не удастся обойтись столь простыми средствами, и больным для регуляции уровня сахара в крови приходится еще дополнительно вводить инсулин. Таким образом, сочетание методов, вызывающих изменение как «внешней», так и «внутренней» среды, в которой функционируют гены, обуславливающие диабет, позволяет значительно изменить их эффект¹.

б) Вторым примером влияния среды на генотип служит пигментная ксеродерма (*xeroderma pigmentosa*). При этом заболевании, обусловленном рецессивным геном, кожа исключительно чувствительна к свету. Солнечный свет в количествах, легко переносимых здоровыми людьми, вызывает у этих больных появление резкой «веснушчатости». У этих же людей нередко развивается рак кожи. Однако если этим больным удастся избежать действия света, они чувствуют себя сравнительно удовлетворительно.

¹ В последнее время в зарубежной и отечественной литературе появились сообщения об успешном лечении больных тяжелыми и легкими формами диабета специальными сульфамидными препаратами (надизан, ростинон). — Прим. перев.

в) В качестве примера взаимодействия наследственности и среды можно указать также развитие аллергии. Некоторые лица исключительно чувствительны к небольшим количествам белковых веществ, не оказывающих на большинство людей никакого влияния. Так, у некоторых людей вдыхание пылицы определенных растений вызывает чихание, слезотечение и насморк — состояние, обычно называемое *сенной лихорадкой*. У других появляется крапивница, если они съедят земляники. Есть и такие индивидуумы, у которых сыпь появляется после контакта с некоторыми веществами, не приносящими вреда большинству других людей. Имеются несомненные данные, указывающие на наследственную природу степени чувствительности организма к тем или иным веществам. Однако наследственное предрасположение вряд ли может проявиться без воздействия соответствующего фактора среды. Например, пыльца обычной амброзии является одним из самых злостных факторов, вызывающих сенную лихорадку. Это растение распространено по всей территории США, но больше на западе и в центральных областях; в более северных частях континента оно растет хуже. В тех областях, где амброзии мало или нет совсем, сенной лихорадки не наблюдается. Наоборот, она чаще встречается в тех местностях, где широко распространено это растение. У человека, выросшего в Аляске, независимо от степени его предрасположенности к вызываемой амброзией сенной лихорадке, последняя не проявится до тех пор, пока он живет на севере.

3. Умственные способности. Проблема соотношения наследственности, с одной стороны, и опыта и упражнений — с другой, особенно усложняется, когда речь идет об умственных способностях. Ни один биолог не будет отрицать большой пластичности человеческого сознания. Тем не менее имеются явные указания на то, что в психических, так же как и в физических признаках, наследственность поставляет сырой материал, над которым работает среда, и что этот сырой материал различен у разных индивидуумов. Основным препятствием в изучении этой проблемы является относительная грубость определения врожденных способностей по сравнению с приобретенными. К этому вопросу мы еще вернемся в дальнейшем.

4. Лечение наследственных болезней. Необходимо в самом начале этой книги рассеять одно чрезвычайно распространенное ложное представление. Речь идет о концепции неизменности наследственных признаков и об их неподатливости каким-либо воздействиям. Эта концепция может по меньшей мере оказаться удобным оправданием для всякого рода ошибок и пороков

лечения. Доведенная до крайности, она ведет к философии «биологического детерминизма», подавляющей инициативу и оправдывающей бездеятельность и несостоятельность врача. Ложность этой концепции становится совершенно очевидной в свете повседневной врачебной практики. Мы уже приводили некоторые примеры влияния изменений в окружающей среде на проявляемость генотипа. Можно привести много других примеров из области медицины, в которых речь идет об успешном лечении наследственных болезней. Так, потемнение хрусталика глаза, известное под названием «катаракты», часто наследуется как обусловленное одним геном. В настоящее время мы еще не располагаем методами лечения, позволяющими устранить само затемнение, однако вполне возможно удалить хрусталик хирургическим путем, заменив его соответствующими стеклами для очков. Хотя эти стекла и не восстанавливают зрение до нормы, однако больной из почти слепого становится обладателем вполне удовлетворительного зрения. В качестве второго примера можно привести одну из форм ревматизма, известную под названием *подагры*. Это расстройство обмена вызывается единичным геном. Хотя устранить этот дефект и не удастся, однако при использовании определенных препаратов и гормонов (колхицин и кортизон) удается очень хорошо справляться с проявлениями этого заболевания. В заключение рассмотрим пернициозную анемию. В результате наследственного дефекта в слизистой желудка некоторые люди не в состоянии должным образом использовать съедаемую пищу, одним из последствий чего и является развитие тяжелой анемии, известной как «пернициозная анемия». Без лечения эта болезнь является смертельной. Однако при лечении витамином B_{12} их кровь становится почти нормальной.

5. Взаимодействие генов. До сих пор в этой главе речь шла исключительно о воздействии факторов среды на проявляемость определенных генов или сочетания генов. Рассмотрим теперь вопрос о влиянии одного гена на другой. Знание путей, по которым один из находящихся в организме генов оказывает влияние на деятельность другого гена, не менее важно, чем знание закономерностей воздействия среды на проявление гена. Чтобы пояснить на примере такое взаимодействие генов в процессе их функционирования, т. е. явление, обычно именуемое *генетическим взаимодействием*, обратимся вновь к наследственной регуляции числа щетинок у дрозофилы [7]. Мы уже выше обсудили влияние гена *polychaetoid* (*pyd*), что означает многощетинковость, на число щетинок. На этот же признак оказывают влияние два других гена, известных под названием *hairy* (*h*) и *Hairy wing* (*Hw*), что означает соответственно «волосистость»

и «волосистые крылья». Ген Hw увеличивает число щетинок в той же области, где проявляется действие гена pyd . Ген (h), наоборот, не вызывает увеличения числа щетинок в этой области, но обуславливает появление добавочных щетинок во всех частях тела, где они обычно встречаются. С использованием обычных генетических методик можно создать линии мух, гомозиготных по одному, двум или по всем трем этим генам и очень сходных по остальному геному. Результаты одного такого эксперимента с учетом добавочных щетинок при разных генотипах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Зависимость числа добавочных щетинок от генотипа

Генотип	pyd	h	Hw	pyd/h	$pyd Hw$	$h Hw$	$pyd h Hw$
Среднее число добавочных щетинок	1,76	0,00	3,42	1,68	5,81	4,37	8,68
Ожидаемое число добавочных щетинок при аддитивном действии генов	—	—	—	1,76	5,18	3,42	5,18

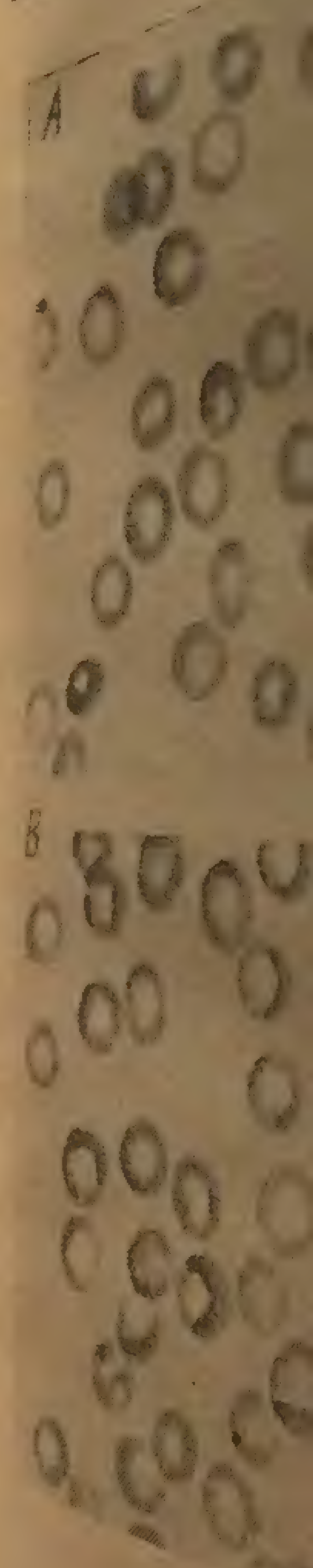
Если бы комбинированное действие генов было просто аддитивным, т. е. если бы число добавочных щетинок при генотипе ab было равно простой сумме числа щетинок при генотипах a и b , то результаты соответствовали бы представленным во втором ряду табл. 1. На самом же деле получаются другие результаты. Ген h , который сам по себе не оказывает влияния на число щетинок, в комбинации с Hw дает *больше* щетинок, чем один Hw , а в комбинации с pyd , если и действует, то в сторону уменьшения их числа. Комбинация генов pyd и Hw и всех трех генов ведет к образованию большего числа щетинок, чем можно было бы ожидать при простой аддитивности.

Аналогичные проявления сложного взаимодействия генов были отмечены во многих других исследованиях на растениях и животных. У человека трудно исследовать взаимодействие определенных генов, поскольку, как уже указывалось выше, действие гена можно изучить лучше всего, если сосредоточить внимание на эффектах нескольких генов из многих тысяч, имеющихся у человека, что фактически возможно только при условии константности остального генома. Это условие, легко осуществимое в различных инбредных линиях экспериментальных животных, у человека обычно обеспечить нельзя. Поэтому у человека редко представляется возможность получить ясный пример модификации эффекта одного или нескольких генов

другим геном. Однако, несмотря на эти трудности, у человека выявлено несколько случаев взаимодействия генов. Наиболее известным из них является наследование рыжего цвета волос. Этот признак проявляется у лиц, гомозиготных по гену, определяющему этот цвет волос. Черный цвет волос также наследственно обусловлен. Имеется целая гамма переходов от черных как смоль волос до красно-бурых; вполне вероятно, что для получения наиболее интенсивных оттенков черного цвета, необходимо совместное действие ряда различных генов, подобно тому, как сильно пигментированная кожа обусловлена наличием нескольких генов. Ген или гены, обуславливающие черный цвет волос, не являются аллеломорфами гена, обуславливающего рыжий цвет волос. При наличии большого количества черного пигмента, присутствие рыжего может не обнаруживаться вовсе, если не применить сугубо специальных тестов. Другими словами, у человека, гомозиготного по гену рыжего цвета волос, действие этого гена, как правило, не проявляется, если этот человек одновременно является обладателем генов, ответственных за черный цвет волос. Здесь проявляется эффект маскировки, иногда называемый *эпистазом*.

Второй пример взаимодействия генов у человека можно почерпнуть из области гематологии. В гл. III упоминалась наследственная анемия, известная под названием «талассемии». В то время как у индивидуумов, гетерозиготных по гену талассемии, обнаруживается сравнительно небольшой дефект в форме эритроцитов, у гомозиготов это проявляется как тяжелое заболевание. В крови человека, гетерозиготного по гену талассемии (фиг. 6, Б) некоторые клетки имеют овальную форму. На фиг. 6, В изображены эритроциты человека, гетерозиготного по гену *сиклемии* (серповидность). Это очень интересная наследственная аномалия, которая в дальнейшем будет подробно разбираться (гл. XII, п. 7). Здесь достаточно сказать, что если эритроциты человека, гетерозиготного по этому гену, лишены кислорода, то они начинают выпускать отростки и принимают всякого рода причудливые формы. Если же они не лишены кислорода, то они, как это и видно на фиг. 6, В, не отличаются от нормальных эритроцитов. Наконец, на фиг. 6, Г представлена микрофотография крови индивидуума, гетерозиготного по обоим генам, которые, насколько можно судить по имеющимся данным, не являются аллеломорфами. Бросается в глаза ненормальная картина крови. Клетки резко отличаются друг от друга по форме и размерам; почти каждая клетка имеет вид мишени для стрельбы, что объясняется их ненормальным истончением. Обладание обоими генами сказывается столь значительно не только на эритроцитах, но и на всем состоянии здоровья человека. В то время как лица, гетерозиготные по

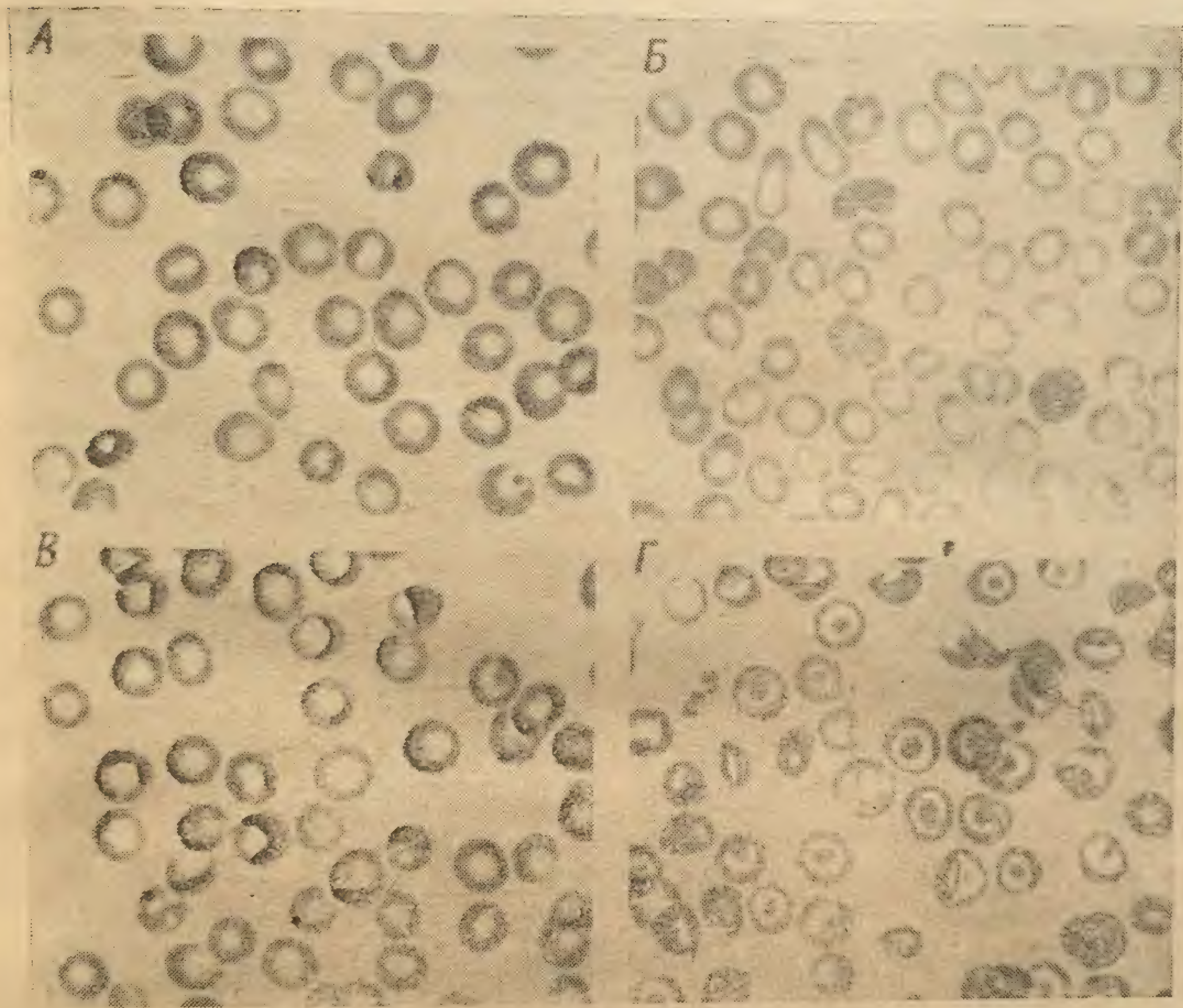
тому или другому
гетерозиготные по
ческой анемией.
дает ничтожный
вливают тяжелее



Фиг. 6.
А. Кровь здорового человека
Б. Кровь человека, гетерозиготного по гену талассемии
В. Кровь человека, гетерозиготного по гену сиклемии
Г. Кровь человека, гетерозиготного по обоим генам

6. Изменение п
ванного действия л
В генетической л
болезнь, обусловле
тельно варьирует
Интересная в это
глазного заболевания
наследственной ка
геном. Наблюдает
3 Зак. 3229

тому или другому из этих генов, практически здоровы, лица, гетерозиготные по обоим генам, страдают тяжелой хронической анемией. Два гена, каждый из которых в отдельности дает ничтожный эффект, присутствия одновременно, обуславливают тяжелейшее заболевание.

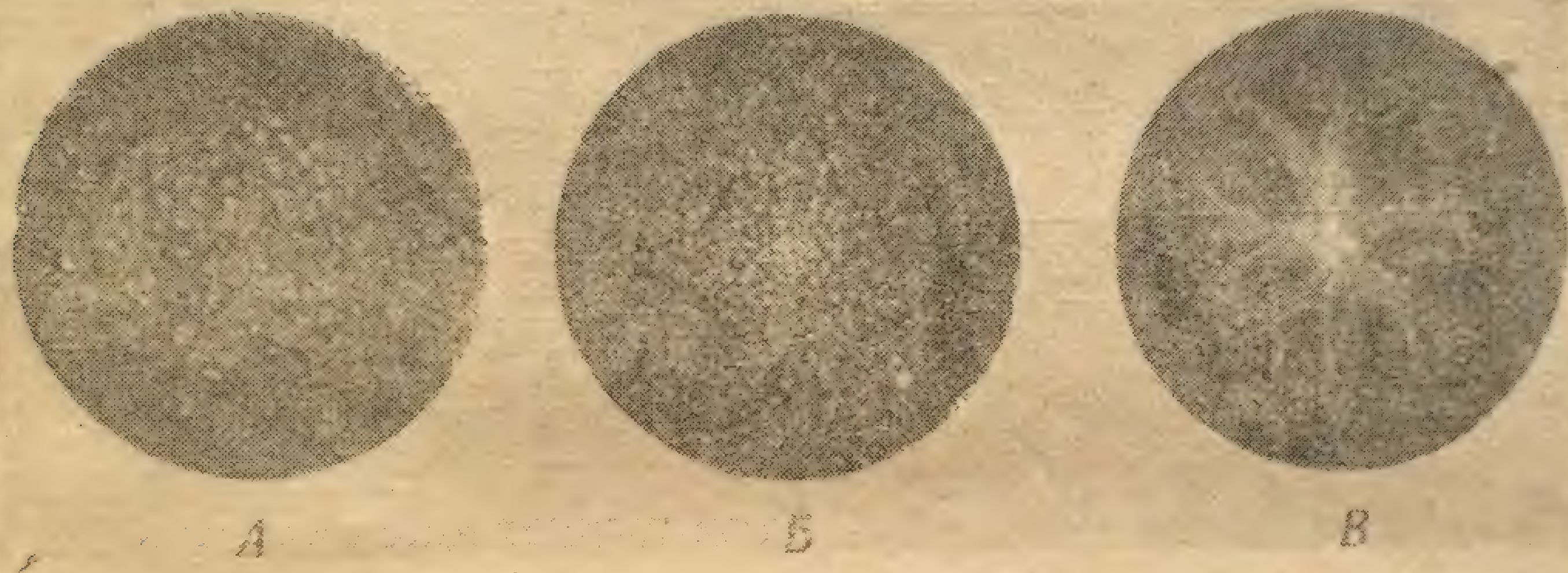


Фиг. 6. Микрофотографии препаратов крови.

А. Кровь здорового человека, Б. Кровь человека, гетерозиготного по гену талассемии. В. Кровь человека, гетерозиготного по гену сиклемии. Г. Кровь человека, гетерозиготного по генам талассемии и сиклемии.

6. Изменение проявляемости гена в результате комбинированного действия наследственных факторов и факторов среды. В генетической литературе описано много семей, в которых болезнь, обусловленная, по-видимому, единичным геном, значительно варьирует в своем проявлении у разных членов семьи. Интересная в этом отношении родословная касается одного глазного заболевания [5]. На фиг. 7 представлена родословная наследственной катаракты, обусловленной скорее всего одним геном. Наблюдается значительная внутрисемейная изменчивость

в проявлении этого признака, причем можно выделить три более или менее четко выраженных типа катаракты. На фиг. 8 изображены эти три типа поражений хрусталика глаза при увеличении и исследовании соответствующими глазными инструментами. При первом, наиболее часто встречающемся типе (фиг. 8, А) центральная часть хрусталика, так называемый «foetal nucleus», представляется однородно помутневшей, с разбросанными повсюду полупрозрачными хлопьями, в центре которых имеется плотное белое пятно. Катаракта второго типа (фиг. 8, Б) обусловлена хлопьевидными, переливчатыми участками помутнения, особенно многочисленными в передней части хрусталика. Третий тип являет собой картину сросшихся



Фиг. 8. Вид хрусталика глаза у нескольких членов семьи, родословная которой приведена на фиг. 7.

А. V-12. Б. IV-45. В. IV-21.

перистых образований. Катаракта второго типа наблюдалась только в одной из ветвей описываемой семьи, а третьего — только у одного из членов семьи, мать и две дочери которого были поражены более обычной катарактой первого типа. Сейчас еще нельзя сказать, в какой мере изменчивость в проявлении катаракты обусловлена расщеплением генов-модификаторов, а в какой — неизвестными пока факторами среды, оказывающими свое влияние на ранних стадиях развития. Сравнительно четкие различия между этими тремя типами заставляют склоняться скорее к генам-модификаторам. Если это действительно так, то описываемый случай дает нам еще один пример взаимодействия генов у человека.

7. Заключение. Можно было бы привести и другие примеры из области как экспериментальной генетики, так и генетики человека относительно взаимодействия генов и среды и генов между собой. Однако и приведенных примеров достаточно,

чтобы подвести итоги. Когда мы говорим об «эффекте единичного гена», мы это делаем просто для краткости, так как на самом деле речь идет об эффекте проявления данного гена в условиях данного конкретного генотипа и при данных конкретных условиях окружающей среды. Гены действуют не в пустоте; скорее можно сказать, что каждый из них играет свою роль в сложном механизме развития. В некоторых случаях эффект гена таков, что никакие известные комбинации других генов или физиологически переносимые факторы среды не могут

Таблица 2

Возможные сочетания двух генотипов, испытываемых в двух различных средах

Случай	Генотип	Среда		Случай	Генотип	Среда	
		X	Y			X	Y
1	a	1	2	2	a	1	3
	b	3	4		b	2	4
3	a	1	4	4	a	1	2
	b	2	3		b	4	3
5	a	1	3	6	a	1	4
	b	4	2		b	3	2

ни скрыть, ни подавить его. В других случаях, однако, действие гена может быть полностью устранено правильным подбором модифицирующих факторов наследственности и среды. В свою очередь влияние какого-либо гена на развитие того или иного благоприятно действующего на организм признака может подавляться неблагоприятным сочетанием условий среды. В последующих главах мы иногда будем ссылаться на эффект единичного гена. Следует, однако, иметь в виду, что такое упрощение истинного положения делается только в целях экономии места. В действительности в каждом случае имеется в виду эффект единичного гена в неразрывном взаимодействии с определенным генотипом и определенными условиями среды.

В гл. III говорилось о генотипической сложности человека. Нет сомнений, что не менее сложна и среда, окружающая человека. Достаточно только на минутку представить, сколь различны климаты и культуры, в условиях которых живет человек. Изучение взаимодействия наследственности и среды — благодарная задача, в разработке которой сделаны только первые шаги. Холден [3] показал, что если людей, которых можно по их генотипу разделить на 2 группы (a и b), распределить по двум различным средам (X и Y) в отношении некоторых признаков, поддающихся количественному измерению и «градуированию» (вес, умственные способности, мышечная сила и т. п.), то возможны шесть резко различных реакций (табл. 2).

В случаях 1 и 4 генотип a имеет преимущество по сравнению с генотипом b, однако, если в случае 1 генотип b лучше

проявляется в 4 такого совпадения той среде, где в случаях 2 и 3 сред генотипов; но в b, а в случае 3 шим сочетанием генотип b лучше в реакции генотипа этих агрономии и жи

Если взять ций увеличится

различных реак

типов, а n — ч различных типов так, например, 7,09 · 10¹⁴⁴.

До сих пор в различных у ного признака. ним признаком гут интересова жизни и имму когда имеется наблюдать 72 жение для раз

где m и n имеют a k — число раз нентов и видов число различных новится соверш над другой или Заключая нении в пробле В табл. 2 была данного количе является лучше, в виду, что раз Другими слова

проявляется в той же среде (X), что и генотип a , то в случае 4 такого совпадения не наблюдается и b лучше проявляется в той среде, где a проявляется менее удовлетворительно. В случаях 2 и 3 среда Y менее благоприятна, чем среда X для обоих генотипов; но в случае 2 в среде Y a имеет преимущество перед b , а в случае 3 — наоборот. Наконец, в случаях 5 и 6 наилучшим сочетанием оказывается генотип a и среда X ; в случае 6 генотип b лучше проявляется в среде Y , и имеются различия в реакции генотипов при остальных двух сочетаниях. Для большинства этих случаев можно было бы привести примеры из агрономии и животноводства.

Если взять 3 генотипа и 3 среды, то число возможных реакций увеличится до 10080. Общая формула для подсчета числа различных реакций равна $\frac{(mn)!}{m!n!}$, где m — число различных генотипов, а n — число разных сред. При увеличении m и n число различных типов реакций возрастает с удивительной быстротой; так, например, при $m = n = 10$ число типов реакций равно $7,09 \cdot 10^{14}$.

До сих пор мы оценивали поведение различных генотипов в различных условиях, но только в отношении какого-либо одного признака. Обычно же нам приходится иметь дело не с одним признаком, а с их совокупностью. Так, у человека нас могут интересовать умственные способности, продолжительность жизни и иммунитет к заболеваниям. В простейшем случае, когда имеется два генотипа, две среды и два признака, могут наблюдаться 72 различных типа взаимодействия. Общее выражение для различных комбинаций взаимодействия будет:

$$[(mn)!]^k / m! n! k!,$$

где m и n имеют те же значения, что и в предыдущем примере, а k — число различных критериев. По мере усложнения компонентов и видов взаимодействия чрезвычайно сильно возрастает число различных типов реакций. На основании всего этого становится совершенно очевидно, сколь сложно делать какие-либо обобщения относительно «превосходства» одной группы людей над другой или одного человека над другим.

Заканчивая главу, следует упомянуть еще об одном осложнении в проблеме взаимодействия наследственности и среды. В табл. 2 была указана возможность того, что в отношении данного количественного признака генотип a в среде X проявляется лучше, чем генотип b в среде Y . Следует, однако, иметь в виду, что различие между ними может быть незначительным. Другими словами, генетически различные группы могут

в разных средах дать одинаковые результаты. Таким образом, имеется много различных путей для достижения конечного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boas F., Race, language, and culture, New York, Macmillan Co., 1940.
2. Goldstein M. S., Demographic and bodily changes in descendants of Mexican immigrants («Publications of the Institute of Latin-American Studies, University of Texas), Austin, Texas, 1943.
3. Haldane J. B. S., The interaction of nature and nurture, Ann. Eugenics, 13, 197—205 (1946).
4. Hogben L., Nature and nurture, Rev. ed. New York, W. W. Norton & Co., Inc., 1939.
5. Lasker G. W., Migration and physical differentiation, Am. J. Phys. Anthropol., 4, 273—300 (1946).
6. Lutman F. C., Neel J. V., Inherited cataract in the B. genealogy, Arch. Ophth., 33, 341—357 (1945).
7. Neel J. V., Studies on the interaction of mutations affecting the chaetae of *Drosophila melanogaster*. I. The interaction of hairy, polychaetoid, and Hairy wing, Genetics, 26, 52—68 (1941).
8. Shapiro H. L., Migration and environment, New York, Oxford University Press, 1939.

Одним
века являе
ческой ген
растений —
тер. Нам н
жениям пр
кого пред
теорией ве
законов те
руководств
ничиться т
лучат при

1. Пон
чиной, пр
мление че
или выбра
к лицу с
развилась
кими, как
играм, зас
Карло, пр
к огромном
Интуит
к генетике
вестные эк
можных
большое ч
мечаем, чт
то мы не
опыта. Рез
закономер
называем
случайным

ГЛАВА V

Вероятность

Одним из самых мощных оружий в арсенале генетики человека является теория вероятностей. Основные принципы классической генетики — будь то генетика животных или генетика растений — по самой своей природе носят вероятностный характер. Нам неоднократно придется прибегать к такого рода положениям при оценке потомства, которого можно ожидать от некоего предполагаемого брака. Ввиду этой глубокой связи между теорией вероятностей и генетикой обзор некоторых основных законов теории вероятностей стал неизбежной частью всякого руководства по генетике. Мы по необходимости должны ограничиться теми основными законами и понятиями, которые получат применение в дальнейших главах.

1. Понятие статистической вероятности. Побудительной причиной, приведшей к созданию теории вероятностей, было стремление человека получить возможность предсказывать события или выбрать тот или иной образ действия, находясь лицом к лицу с неопределенностью. Исторически теория вероятностей развилась в связи с играми, связанными со случайностью, такими, как игра в карты. Ее успешное применение к подобным играм, засвидетельствованное долгой историей рулетки в Монте-Карло, привело к созданию более общей теории, применимой к огромному числу проблем.

Интуитивная основа применимости теории вероятностей к генетике состоит в следующем. Мы можем рассматривать известные эксперименты или наблюдения с рядом различных возможных результатов как такие, которые можно повторять большое число раз в одних и тех же условиях. При этом мы замечаем, что когда число возможных результатов больше одного, то мы не в состоянии точно предсказать исход отдельного опыта. Результат эксперимента имеет тенденцию изменяться не закономерно, что исключает предвидение. Такие изменения мы называем *случайными изменениями*, а самый эксперимент — *случайным испытанием*. Несмотря на это отсутствие закономерности в исходе отдельного эксперимента, если мы рассмотрим большое число таких экспериментов, то обнаружим

поразительную закономерность средних результатов. Рассмотрим некоторое случайное испытание A . Допустим, что у него имеются два возможных исхода, которые мы будем называть событиями A_1 и A_2 . Случайным испытанием A может быть, например, пол ребенка при единичных родах. Событиям A_1 и A_2 в таком случае соответствуют рождение мальчика и рождение девочки. Представим себе теперь, что это испытание повторяется большое число раз в неизменных условиях и что мы отмечаем исход каждого эксперимента. После N подобных испытаний мы можем установить отношение числа случаев наступления события A_1 к общему числу испытаний. Это отношение мы назовем *относительной частотой* события A_1 в N испытаниях. Относительная частота события A_1 при возрастании N становится все более и более устойчивой, т. е. колеблется все меньше и меньше. Таким образом, при неограниченном увеличении числа испытаний это отношение будет приближаться к некоторому постоянному числу. Это постоянное число мы называем *вероятностью* события A_1 . Это приводит нас к одному из определений вероятности [5], а именно: «если (а) каждый раз, когда мы производим серию из большого числа испытаний, отношение числа наступлений события A_1 к общему числу испытаний близко к p и если (б) отношение обычно тем ближе к p , чем больше ряд произведенных испытаний, то мы заранее соглашаемся определять вероятность A_1 как p ; это обозначается символом $P(A_1) = p$. Это определение можно назвать *статистическим определением вероятности*.

Использование этого определения в генетике можно показать на исследовании Грегора Менделя. Менделя интересовало число взаимоисключающих признаков у гороха, в том числе окраска семян. Он отметил, что семена бывают двух цветов — желтые и зеленые; кроме того, он заметил, что горох с зелеными семенами всегда давал чистое потомство, тогда как горох с желтыми семенами иногда давал чистое потомство, а иногда смешанное. Мендель скрестил два растения из числа тех, которые давали чистое потомство, выбрав одно растение с желтыми горошинами, а другое — с зелеными, и получил первое поколение гибридов — первое дочернее поколение F_1 . Растения этого поколения подверглись самоопылению, и полученные семена были высажены. Поколение выросших из них растений — поколение F_2 — состояло из 428 растений с желтыми горошинами и 152 растений с зелеными (отношение 2,82:1). На основании этого Мендель пришел к заключению, что вероятность получения растения с желтыми семенами от скрещивания двух гибридов равна $3/4$. Последующие исследователи, проверяя результаты, полученные Менделем, нашли, что среди 195 477 растений F_2 146 802 имели желтые семена и 48 675 — зеленые (отноше-

ние 3,016:1). Этот
занные в определе
риментальный под
нетике человека, в
шансов в тех случа
события неясна. В
примеров, в котор
ные) вероятности и

Эксперименталь
случайном испытан
к нахождению вер
этого подхода леж
щих чертах этот м
ваем теоретическу
возможные резуль
результаты подск
возможных резуль
ждом отдельном
мере один из этих
исключающими, ес
одновременно. «Д
вероятность того
результаты испыта
исчерпывающих, в
вероятных элемент
которых, поскольку
писывается вероят
интерес часто сосре
событиях; под соб
купность элементар
определяется как
благоприятствующих
случаев (статистич
 $P(A_1) = m/n$. В ка
следующую задачу
выбрать одного из
из 4 членов семьи,
4 мужчин и 3 жен
лежащее опросу,
из 7 членов семьи
рых извлекается равн
стей имеет 4 благопри

ние 3,016 : 1). Этот опыт в точности воспроизводит условия, указанные в определении экспериментальной вероятности. Экспериментальный подход к вероятности широко используется в генетике человека, в особенности при определении генетических шансов в тех случаях, когда генетическая основа определенного события неясна. В последующих главах мы рассмотрим ряд примеров, в которых такие «экспериментальные» (апостериорные) вероятности играют существенную роль.

Экспериментальные оценки вероятностей возможны в любом случайном испытании; однако существует еще и иной подход к нахождению вероятности во многих таких случаях. В основе этого подхода лежит математическая теория сочетаний. В общих чертах этот метод сводится к следующему: мы рассматриваем теоретическую модель эксперимента и затем подсчитываем возможные результаты опыта (вообще говоря, эти возможные результаты подсказываются общей теорией). Совокупность возможных результатов называется *исчерпывающей*, если в каждом отдельном испытании должен получиться по крайней мере один из этих результатов; результаты считаются *взаимно исключающими*, если никакие два из них не могут получиться одновременно. «Допущение, на основе которого определяется вероятность того или иного результата, состоит в том, что все результаты испытания можно подразделить на некоторое число исчерпывающих, взаимно исключающих друг друга и равновероятных элементарных случаев, скажем a_1, \dots, a_n , каждому из которых, поскольку мы предполагаем их равновероятными, приписывается вероятность $1/n$ » [4]. Но в вероятностных задачах интерес часто сосредоточивается не на отдельных случаях, а на совокупности элементарных случаев, обладающих каким-либо общим интересующим нас признаком. Тогда вероятность события определяется как «отношение числа случаев (статочностей), благоприятствующих событию, к числу всех равновероятных случаев (статочностей)»; т. е. если событие A_1 получается как результат каких-либо m случаев среди n равновероятных, то $P(A_1) = m/n$. В качестве иллюстрации этого метода рассмотрим следующую задачу: из семьи, состоящей из 7 человек, следует выбрать одного для опроса. Это лицо выбирается «случайно» из членов семьи, про которую известно, что она состоит из 4 мужчин и 3 женщин. Какова вероятность того, что лицо, подлежащее опросу, окажется мужского пола? Выбрать 1 человека из 7 членов семьи можно семью способами, и если выбор производится «случайно», то предполагается, что каждый из семейств имеет равные шансы быть выбранным. Из 7 возможностей 4 благоприятствуют выбору мужчины. Следовательно,

вероятность того, что лицо, выбранное для опроса, окажется мужчиной, равна по определению $4/7$.

Важнейшее возражение, предъявляемое этому определению со стороны математиков-теоретиков, направлено против включения в него слов «равновероятные случаи (статистичности)» и состоит в том, что подобный ход рассуждений приводит к порочному кругу, т. е. вероятное определяется через посредство вероятного же¹. Такой теоретик полагал бы, что это затруднение можно преодолеть, определяя вероятность как «свойство некоторого множества точек». Так, например, мы можем построить теорию вероятностей при помощи основного множества, конечного или бесконечного, каких-либо элементов. Такое основное множество может быть множеством точек, особей, наблюдений и т. п. Допустим, что каждому элементу множества соответствует некоторое число, называемое «вероятностью» этого элемента, такое, что сумма этих чисел, взятая по всем элементам данного множества, равна единице. Допустим, далее, что всем элементам, принадлежащим некоторой части этого множества, например подмножеству ω , присуще некоторое свойство X , причем этим свойством обладают не все элементы основного множества. Вероятность события X можно в таком случае определить как сумму вероятностей элементов подмножества ω . Это определение не требует, чтобы все элементы основного множества обязательно имели одинаковую вероятность; однако в действительности такое допущение делается часто. Нам нет необходимости вдаваться во все точности различных определений математической вероятности; но изучающему этот вопрос следует иметь в виду, что данное здесь определение вероятности не является общепризнанным. Тем не менее оно применимо к большинству, а может быть, и ко всем проблемам генетики, в которых участвуют вероятностные положения.

2. Основные свойства вероятностей. Само определение вероятности подразумевает, что вероятность выражается вещественными числами. Более того, следует отметить, что в опреде-

¹ Изложенное выше определение вероятности (основанное на рассмотрении исчерпывающей совокупности равновероятных взаимно исключающих элементарных случаев) известно под названием «классического определения вероятностей». Его недостаток состоит вовсе не в наличии в нем «порочного круга», а в том, что далеко не всегда соответствующая система «элементарных случаев» может быть указана. Например, такой системы нельзя указать в следующей задаче: какова вероятность того, что при стрельбе в цель отклонение пули от цели будет лежать в заданных пределах? Логически классическое определение вероятности вполне корректно; нужно только иметь в виду, что сама равновероятность тех или иных исходов не может быть определена средствами теории вероятностей, а должна быть установлена заранее, исходя из механизма рассматриваемого явления. — *Прим. ред.*

лении указаны гр
если все n несо
приятствуют собы
же среди n несо
одного, который
то $P(A_1) = 0$. Эт
случае как досто
ром — как досто

Основные сво
действий, позволя
нию множества ω
вероятности прот
и не- A_1 . Для этог
и равновозможны
($n-m$) должны
ность события не

Свойство, выраж
ством дополните
казать на след
среди 100 детей
угад одного реб
лый. Так как м
100 равновероят
выбору белого.
ный нами случай
наоборот, вероят
12/100.

Со вторым св
когда нас интер
исключающих др
вероятных и несо
тию A_1 и m_2 благо
приятствуют соб
ступления A_1 или

Это равенство
взаимно несовмес
мер послужит ил
Допустим, что на
либо родах появи
предполагаем два
ременности: один

лении указаны границы изменения вероятности; действительно, если все n несовместимых и равновозможных случаев благоприятствуют событию A_1 , т. е. если $m = n$, то $P(A_1) = 1$. Если же среди n несовместимых и равновозможных случаев нет ни одного, который благоприятствовал бы событию A_1 , т. е. $m = 0$, то $P(A_1) = 0$. Эти вероятности можно истолковать в первом случае как достоверность наступления события A_1 , а во втором — как достоверность того, что событие A_1 не наступит.

Основные свойства вероятностей обуславливают правила действий, позволяющие применить теорию вероятностей к решению множества задач. Часто, например, нам интересно узнать вероятности противоположных событий, таких, как событие A_1 и не- A_1 . Для этого мы заметим, что если среди n несовместимых и равновозможных исходов m благоприятствуют событию A_1 , то $(n - m)$ должны благоприятствовать событию не- A_1 . Вероятность события не- A_1 равна $(n - m)/n$, откуда

$$P(\text{не-}A_1) = 1 - P(A_1). \quad (\text{V.2.1})$$

Свойство, выражаемое этим равенством, иногда называют *свойством дополнительности*. Применение этого правила можно показать на следующем простом примере: предположим, что среди 100 детей 88 белых и 12 негритят. Если мы возьмем наугад одного ребенка, то какова вероятность, что это будет белый. Так как мы выбираем ребенка случайно, то возможны 100 равновероятных исходов, из которых 88 благоприятствуют выбору белого. Следовательно, вероятность того, что выбранный нами случайно ребенок окажется белым, равна $88/100$ и, наоборот, вероятность того, что это будет негритенок, равна $12/100$.

Со вторым свойством вероятностей мы сталкиваемся тогда, когда нас интересует возникновение любого из двух взаимно исключающих друг друга событий. Так, если среди n равновероятных и несовместимых случаев m_1 благоприятствуют событию A_1 и m_2 благоприятствуют событию A_2 , то $(m_1 + m_2)$ благоприятствуют событию «либо A_1 , либо A_2 ». Вероятность наступления A_1 или A_2 равна, следовательно, $(m_1 + m_2)/n$, откуда

$$P(A_1 \text{ или } A_2) = P(A_1) + P(A_2). \quad (\text{V.2.2})$$

Это равенство называется *правилом сложения вероятностей взаимно несовместимых событий*. Следующий тривиальный пример послужит иллюстрацией к использованию этого правила. Допустим, что нас интересует вероятность того, что при каких-либо родах появится на свет либо мальчик, либо девочка. Мы предполагаем два одинаково возможных исхода отдельной беременности: один — благоприятствующий появлению на свет

мальчика, другой — девочки¹. Таким образом, число статочностей, благоприятствующих рождению либо девочки, либо мальчика, составляет 2; следовательно, вероятность рождения в одном родильном акте либо мальчика, либо девочки равна 1 — как раз тот результат, который подсказывает нам опыт.

Еще один класс часто встречающихся задач позволит сформулировать третье свойство вероятностей. Предположим, что среди n несовместимых и равновозможных статочностей m благоприятствуют событию A и что среди N равновозможных статочностей M благоприятствуют событию B . Мы знаем, что $P(A) = \frac{m}{n}$ и $P(B) = \frac{M}{N}$. Если события A и B не влияют друг на друга, т. е. если каждая из n статочностей, присущих A , может сочетаться с каждой из N статочностей, присущих B , так, что все nN сложных статочностей являются равновозможными, то события A и B называются *статистически независимыми* или просто *независимыми*. Если дело обстоит так, то мы видим, что каждый случай, благоприятствующий A , сочетается со случаем, благоприятствующим B , давая при этом случай, благоприятствующий их совместному существованию. Отсюда следует, что вероятность сложного события A и B равна

$$P(AB) = \frac{mM}{nN} = P(A) \cdot P(B). \quad (V.2.3)$$

Это соотношение называется *правилом умножения вероятностей независимых событий*. В качестве иллюстрации определим вероятность того, что какие-либо роды закончатся рождением мальчика и притом либо в субботу, либо в воскресенье. Для простоты предположим, что роды закончатся появлением на свет либо мальчика, либо девочки с одинаковой вероятностью и что рождения распределяются по дням недели равномерно. Вероятность того, что роды дадут мальчика, по самому определению вероятности равна $1/2$; подобным же образом найдем, что вероятность наступления родов в субботу или в воскресенье равна $2/7$. Если день рождения не связан с полом ребенка в смысле теории вероятностей, то имеется 14 равновероятных исходов отдельных родов, соответствующих рождению мальчика в воскресенье, девочки в воскресенье, мальчика в понедельник, девочки в понедельник и т. д.

Следовательно, вероятность сложного события, заключающегося в рождении мальчика и притом непременно в субботу

¹ Как в этом, так и в нескольких последующих примерах мы считаем рождение девочки столь же вероятным, как и рождение мальчика. В действительности частота рождения мальчиков несколько превышает частоту рождения девочек. Причина этого неизвестна.

или в воскрес
обоих событи
Когда мы
личины этих в
испытания. Э
быть изменен
ными сведения
тивными, отно
яснить это при
различить 8 ти
рождения дет
ДММ, МДД, ...
ственно, маль
лагается рав
ность семьи и
чек и т. д. Та
3 детей, будет
из 8 равновер
Допустим, что
по крайней ме
ность того, что
первоначально
ней постановке
став семьи вхо
этому условию
этих 7 случаев
вочки»; следова
с 3 детьми, из
вочкой, равна
бытия «1 маль
среди 3 детей с
щем виде: усл
т. е. при данн
и по определени

Если это оп
примеру, то мы
«1 мальчик — 2
того, что во взя
крайней мере 1
Из определе
дует, что $P(A/N)$
и N независим
то

или в воскресенье, равна $2/14$, или произведению вероятностей обоих событий, взятых в отдельности.

Когда мы оцениваем вероятности отдельных случаев, то величины этих вероятностей зависят от числа возможных исходов испытания. Это число возможных исходов испытаний может быть изменено, если мы обладаем какими-либо предварительными сведениями, соответствующими действительности или фиктивными, относительно того, что уже случилось. Мы можем пояснить это примером. Рассмотрим семью с 3 детьми. Мы можем различить 8 типов таких семей в зависимости от пола и порядка рождения детей. Эти 8 случаев таковы: МММ, ММД, МДМ, ДММ, МДД, ДМД, ДДМ и ДДД, где М и Д означают, соответственно, мальчик и девочка. Если каждый из этих типов предполагается равновероятным, то мы можем определить вероятность семьи из 3 мальчиков или семьи из 1 мальчика и 2 девочек и т. д. Так, например, вероятность того, что в семье, где 3 детей, будет 1 мальчик и 2 девочки, равна $3/8$, потому что 3 из 8 равновероятных случаев благоприятствуют этому событию. Допустим, что нам было известно заранее, что в семье имеется по крайней мере 1 девочка, и нам требуется рассчитать вероятность того, что семья состоит из 2 девочек и 1 мальчика. Но из первоначально равновероятных случаев к задаче в ее теперешней постановке имеют отношение только те случаи, когда в состав семьи входит по крайней мере 1 девочка. Мы видим, что этому условию отвечают 7 случаев из первоначальных 8. Из этих 7 случаев 3 благоприятствуют событию «1 мальчик — 2 девочки»; следовательно, вероятность такого события среди семей с 3 детьми, из которых, по условию, 1 ребенок должен быть девочкой, равна $3/7$. Это называется *условной вероятностью* события «1 мальчик — 2 девочки», если заранее известно, что среди 3 детей семьи имеется по меньшей мере 1 девочка. В общем виде: условная вероятность события А при гипотезе Н, т. е. при данных условиях Н, обозначается символом $P(A/H)$ и по определению равна

$$P(A/H) = \frac{P(AH)}{P(H)}. \quad (V.2.4)$$

Если это определение применить к только что разобранным примеру, то мы увидим, что $P(AH)$, т. е. вероятность события «1 мальчик — 2 девочки», равна $3/8$ и что $P(H)$, т. е. вероятность того, что во взятой на удачу семье, в которой 3 детей, будет по крайней мере 1 девочка, равна $7/8$.

Из определения условной вероятности непосредственно следует, что $P(A/H)$ равно $3/7$. Следует заметить, что если события А и Н независимы одно от другого, т. е. если $P(AH) = P(A)P(H)$, то

$$P(A/H) = P(A).$$

ным образом, вероятность того, что среди N детей окажется k девочек, равна $\binom{N}{k} p^{N-k} q^k$, где $\binom{N}{k}$ есть не что иное, как $N!/[k!(N-k)!]$. Эта вероятность, как нетрудно догадаться, представляет собой общий вид члена разложения бинома $(p+q)^N$. Отсюда ясно, что вероятности того, что число девочек равно k , где $k=0,1,\dots,N$, даются последовательными членами разложения бинома.

Для пояснения этого метода ответим на вопрос: «Какова вероятность того, что из 5 детей 2 будут девочками, а 3 — мальчиками?» Мы можем решить эту задачу либо при помощи бинома, либо перечислив все различные возможности. Пусть p — вероятность того, что отдельные роды закончатся появлением на свет мальчика, и пусть $p=q$, где q — вероятность рождения девочки — единственно возможного иного исхода. Соответствующим членом бинома будет тот, в котором показатель степени при p равен 3, т. е. $\binom{5}{3} p^3 q^2$. Однако $p^3 q^2$ равно $1/32$, а коэффициент $\binom{5}{3}$ равен 10; следовательно, вероятность семьи из 5 детей, состоящей из 3 мальчиков и 2 девочек, равна $5/16$. Если бы мы захотели перечислить все возможные сочетания, то получили бы следующие 32 группы:

МММММ,
 ДММММ, МДМММ, ММДММ, МММДМ, ММММД,
 ДДМММ, ДМДММ, ДММДМ, ДМММД, МДДММ, МДМДМ,
 МДММД, ММДДМ, ММДМД, МММДД, ММДДД, МДМДД,
 МДДМД, МДДДМ, ДММДД, ДМДМД, ДМДДМ, ДДММД,
 ДДМДМ, ДДДММ, МДДДД, ДМДДД, ДДМДД,
 ДДДМД, ДДДДМ, ДДДДД

Среди этих 32 равновероятных сочетаний событий мы находим 10, благоприятствующих группе, включающей 3 мальчиков и 2 девочек. Следовательно, разложение бинома приводит нас к тому же самому заключению, что и исчерпывающее перечисление всех возможных альтернатив, но со значительно меньшей затратой сил, чем та, которую требует перечисление.

В качестве второй и несколько иной иллюстрации использования бинома рассмотрим следующую задачу: «Какова вероятность того, что при 5 повторениях испытания (речь идет о поле младенца при родах, при которых на свет появляется один ребенок) мы получим группу событий, состоящую из рождения 3, 4 или 5 мальчиков?» Исход одних родов или аналогичного эксперимента, касающегося признаков, может быть выражен численно при помощи простого приема: мы приписываем в данном случае значение 0 рождению девочки и 1 — рождению мальчика. Сумма

S этих значений, взятых для некоторого числа повторений испытания, будет равна числу испытаний, закончившихся успешно, если мы условимся считать успешным исходом рождение мальчика. Тогда наша задача, по существу, сводится к следующему: «Какова вероятность того, что 5 испытаний дадут $S \geq 3$?» Если мы снова обозначим через p вероятность рождения мальчика, а через q — вероятность рождения девочки, то вероятность того, что $S \geq 3$, будет просто равна сумме вероятностей того, что $S = 3$, или 4, или 5, т. е.

$$P(S \geq 3) = \binom{5}{3} p^3 q^2 + \binom{5}{4} p^4 q + p^5.$$

Так как $p = q$, то мы находим, что $p^3 q^2 = p^4 q = p^5 = \frac{1}{32}$, а сумма коэффициентов всех трех членов равна 16. Отсюда следует, что имеется 1 шанс из 2 за то, что во взятой наудачу семье, состоящей из 5 детей, окажется 3 или большее число мальчиков.

4. Математическое ожидание. В тех вопросах генетики, где применима теория вероятностей, нас часто интересуют вероятности ряда событий, в которых события можно просто обозначать числами. Например, в предыдущем примере нас интересовали различные значения S — общего числа мальчиков — и их вероятности. Нам нужно знать вероятности того, что S принимает значения 3, 4 или 5, но мы с таким же правом можем интересоваться вероятностями того, что S равно 0, или 1, или 2. Эти числа 0, 1, ..., 5 можно рассматривать как возможные значения случайной переменной S , и мы замечаем, что для каждого из этих значений S имеется вероятность того, что S окажется равной этой величине. Вообще, если $f(s)$ — вероятность того, что $S = s$, т. е. вероятность получить s мальчиков, то мы называем функцию $f(s)$ *распределением вероятностей* случайной переменной S . В нашем примере, поскольку S может по очевидным основаниям принимать только целочисленные значения, мы называем S *дискретной переменной*.

Часто бывает удобно описывать распределение вероятностей случайной переменной при помощи нескольких характерных величин. Чаще всего в качестве таких величин в силу их полезности мы берем среднее значение или математическое ожидание и дисперсию. Термин *математическое ожидание* перешел к нам по наследству в результате того, что теория вероятностей возникла в связи с азартными играми, где игроки интересовались «математическим ожиданием выигрыша». Средняя величина, или математическое ожидание переменной S , обозначается символом $E(S)$ и определяется как сумма произведений значений переменной на их вероятности. Например, если переменная S принимает зна-

чения s_1, s_2, \dots

Подобным
ной, скажем
роятностями

$E(S)$

В дальней
производится
разумениями

В биноми
деленным при
щим образом
принимать зн
тании средняя

но мы имеем
чаях одно и

Упомянута
ское ожидани
т. е. как $E(S)$
что

$E(S)$

Раскрыв с

$E(S) =$

а так как мат
этой самой по

$E[E(S)]$

Следовательно

Для i -то

4 Зак. 3229

чения s_1, s_2, \dots, s_n с вероятностями p_1, p_2, \dots, p_n , то

$$E(S) = s_1 p_1 + s_2 p_2 + \dots + s_n p_n. \quad (\text{V.4.1})$$

Подобным же образом среднее значение степени переменной, скажем S^2 , принимающей значения $s_1^2, s_2^2, \dots, s_n^2$ с вероятностями p_1, p_2, \dots, p_n , равно по определению

$$E(S^2) = s_1^2 p_1 + s_2^2 p_2 + \dots + s_n^2 p_n = \sum_{i=1}^n s_i^2 p_i.$$

В дальнейшем мы не будем указывать пределы, в которых производится суммирование, если только это не грозит недоразумениями, так что $\sum_{i=1}^n$ мы будем писать в форме \sum_i .

В биномиальном распределении среднее число детей с определенным признаком равно Np , как это можно показать следующим образом: переменная S при каком-либо испытании может принимать значения 0 или 1 с вероятностями q и p . В i -м испытании средняя равна

$$E(S_i) = p_i(1) + q_i(0) = p;$$

но мы имеем N независимых испытаний, и p имеет во всех случаях одно и то же постоянное значение; поэтому получим

$$E(S_N) = \sum_i E(S_i) = Np. \quad (\text{V.4.2})$$

Упомянутая выше дисперсия определяется как математическое ожидание квадрата отклонений переменной от ее средней, т. е. как $E[S - E(S)]^2$. Чтобы вычислить дисперсию, заметим, что

$$E[S - E(S)]^2 = E\{S^2 - 2S \cdot E(S) + [E(S)]^2\}.$$

Раскрыв скобки в правой части равенства, получим

$$E[S - E(S)]^2 = E(S^2) - E[2S \cdot E(S)] + E[E(S)]^2,$$

а так как математическое ожидание постоянной величины равно этой самой постоянной, то

$$E[E(S)]^2 = [E(S)]^2 \quad \text{и} \quad E[2S \cdot E(S)] = 2E(S)E(S).$$

Следовательно,

$$E[S - E(S)]^2 = E(S^2) - [E(S)]^2.$$

Для i -го испытания дисперсия просто равна

$$E[S^2] - [E(S)]^2 = p - p^2 = pq.$$

Однако и здесь мы имеем дело с N независимыми испытаниями, и p для всех их — величина постоянная; поэтому дисперсия переменной S — числа успешных исходов в N испытаниях — равна

$$E(S^2) - [E(S)]^2 = Npq. \quad (V.4.3)$$

Можно иллюстрировать вычисление средней величины и дисперсии, рассматривая распределение детей по полу в семьях, имеющих по 6 детей. Предположим, что p — вероятность мальчика, а q — вероятность девочки. Поскольку $p = q = \frac{1}{2}$ и $N = 6$, мы находим, что средняя Np этого распределения равна 3, а его дисперсия, Npq , равна 1,5.

ЛИТЕРАТУРА

1. David F. N., Probability theory for statistical methods, Cambridge, At the University Press, 1951.
2. Feller W., An introduction to probability theory and its applications, New York, John Wiley & Sons, 1950.
3. Neyman J., A first course in probability and statistics, New York, Henry Holt & Co., 1950.
4. Uspensky J. V., Introduction to mathematical probability, New York, McGraw-Hill Book Co., 1937.
5. Wilks S. S., Elementary statistical analysis, Princeton, Princeton University Press, 1949.

ГЛАВА VI

Доминантный ген у человека

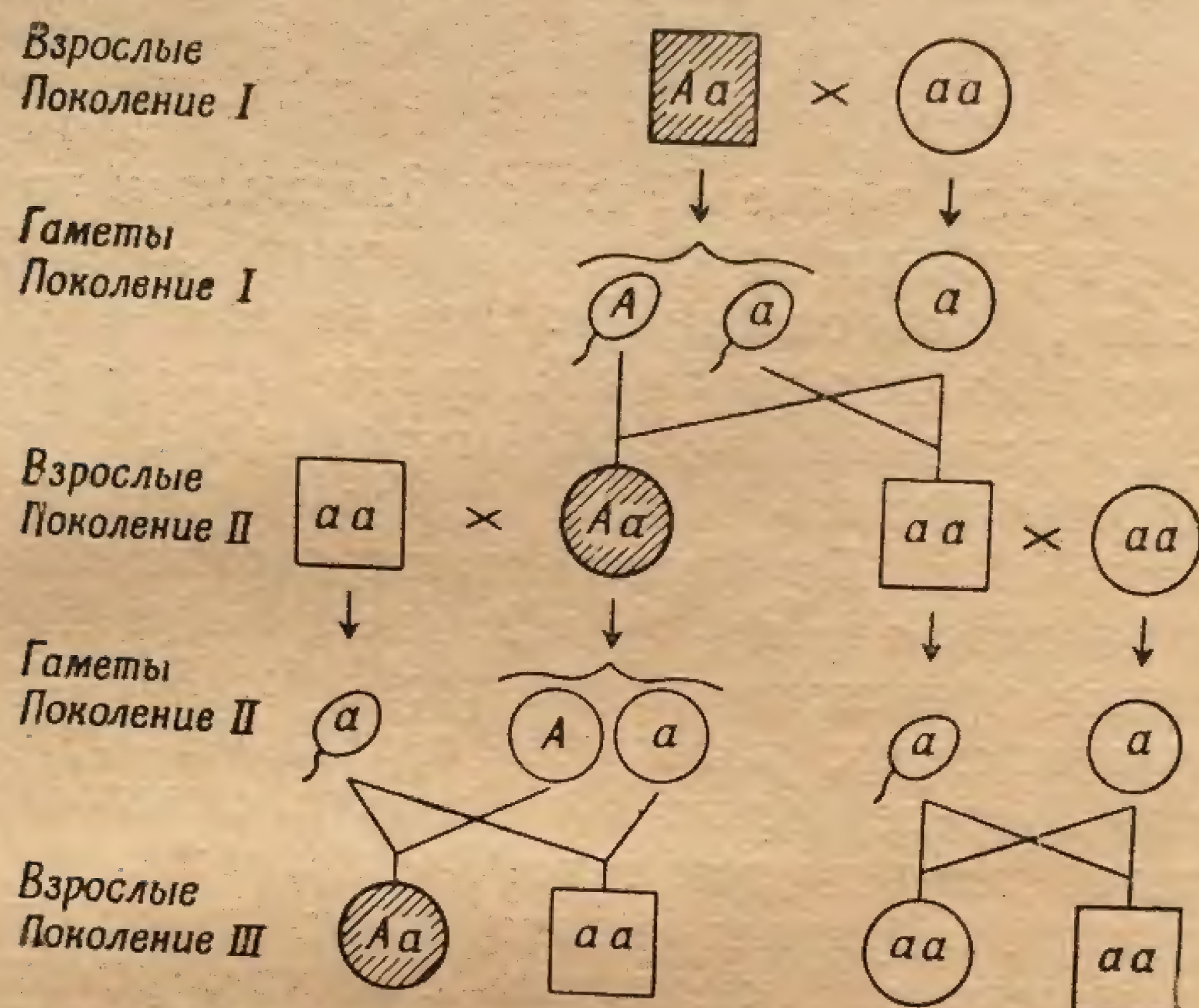
Принято говорить о гене A , что он *доминантен* по отношению к аллелю a , если ни один из числа известных тестов не позволяет отличить особи AA от особей Aa . Это не означает, что между ними действительно нет различий; просто эти различия нельзя обнаружить. Название *доминантный* отражает, следовательно, не какое-то свойство данного гена, а состояние наших знаний, касающихся этого гена. Другими словами, термин *доминант* описывает наблюдаемое генетиком действие гена, а не специфическое, постоянное и неизменное его свойство. Ген, представляющийся доминантным на некотором определенном генетическом фоне и в данной среде, может и не оказаться таковым в других условиях среды и при другом генетическом фоне.

В большинстве опубликованных работ, касающихся наследственности человека, мы имеем дело с простой доминантной наследственностью. Методы исследования, необходимые для установления того, что данный определенный признак обусловлен доминантным геном, различны, и выбор их зависит от частоты этого признака. Так, методы исследования, применяемые для проверки того, вызывается ли данный редко встречающийся признак доминантным геном, несколько иные, нежели методы, применяющиеся по отношению к признакам, встречающимся относительно часто. Мы рассмотрим сначала случай редкого признака, а затем уже случай частого признака.

1. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью доминантным редко встречающимся аутосомным геном. Если признак обусловлен отдельным полностью доминантным редко встречающимся аутосомным геном, то особи, гомозиготные по этому гену, будут встречаться чрезвычайно редко, и при анализе родословных вероятностью встречи с ними можно пренебречь, считая все браки между пораженными и нормальными особями принадлежащими к типу $Aa \times aa$. При таких обстоятельствах можно наблюдать: 1) что признак передается непосредственно от одной пораженной особи к другой пораженной особи без пропусков или нарушений непрерывности; 2) что оба

пола поражаются в одинаковой мере; 3) что признак проявляется приблизительно у половины детей пораженной особи.

Представленная на фиг. 9 схема родословной при простой доминантной наследственности поясняет предыдущее рассуждение. Индивидуум типа Aa производит двоякого рода яйцеклетки (или сперматозоиды смотря по тому, какого он пола), половина которых содержат ген A , а остальные — ген a . Его (или ее) здоровая супруга (супруг) может производить только гаметы a .



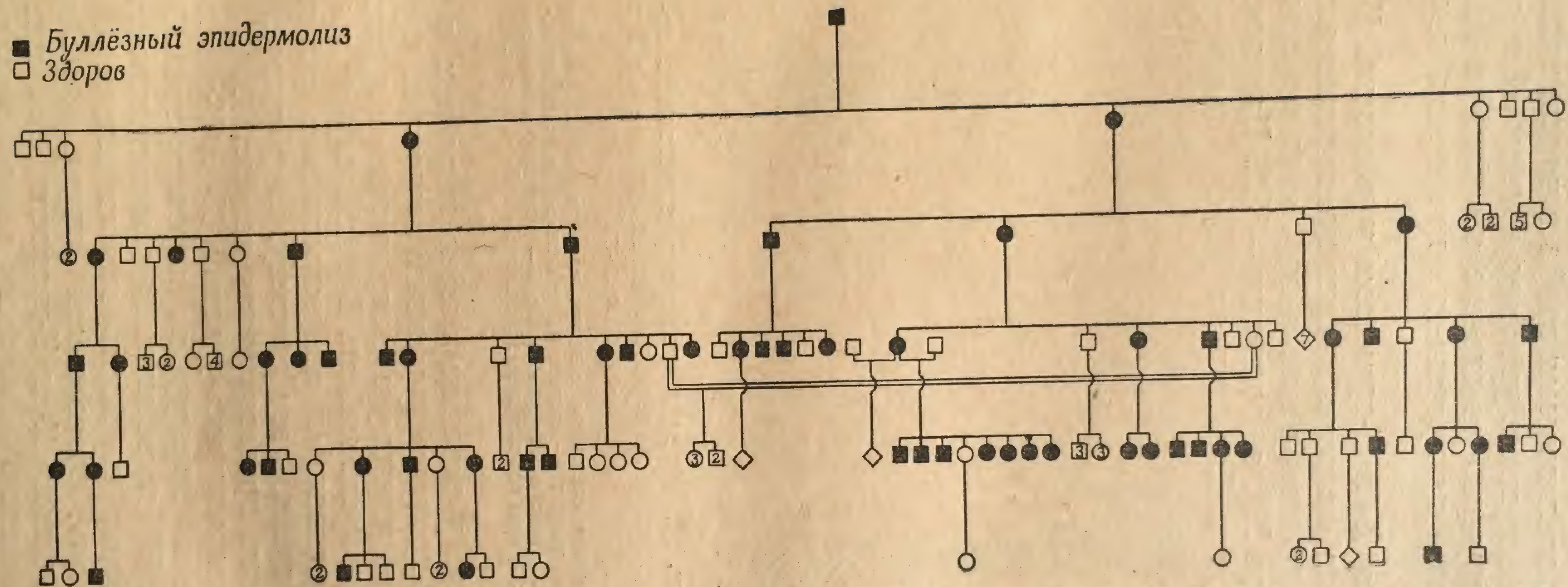
Фиг. 9. Схема родословной при доминантном аутосомном наследовании.

Больные показаны штриховкой. Дальнейшие объяснения в тексте.

В результате случайных соединений яйца и спермы возникают в равном количестве два типа зигот: Aa и aa . Фиг. 10 представляет собой подлинную родословную с доминантным наследованием, иллюстрирующую три перечисленные выше характерные черты такого типа наследования. (Буллёзный эпидермолиз — свойство кожи образовывать большие пузыри при ничтожных травмах.)

В литературе известно много родословных, в которых прослеживается наследование доминантного гена на протяжении 6—7 поколений. Доминантный ген, однажды появившись в семье, может сохраниться в течение неопределенно долгого времени. Быть может, наиболее хорошо документированным примером постоянства признака, обусловленного доминантным геном, служит аномалия, состоящая в сращении первой и второй костной фаланг на пальцах руки [8]. В 1914 г. при ремонте Шрюберийского собора в Англии необходимо было вскрыть склеп Джона Тальбота — первого герцога Шрюберийского, убитого в битве в 1453 г.

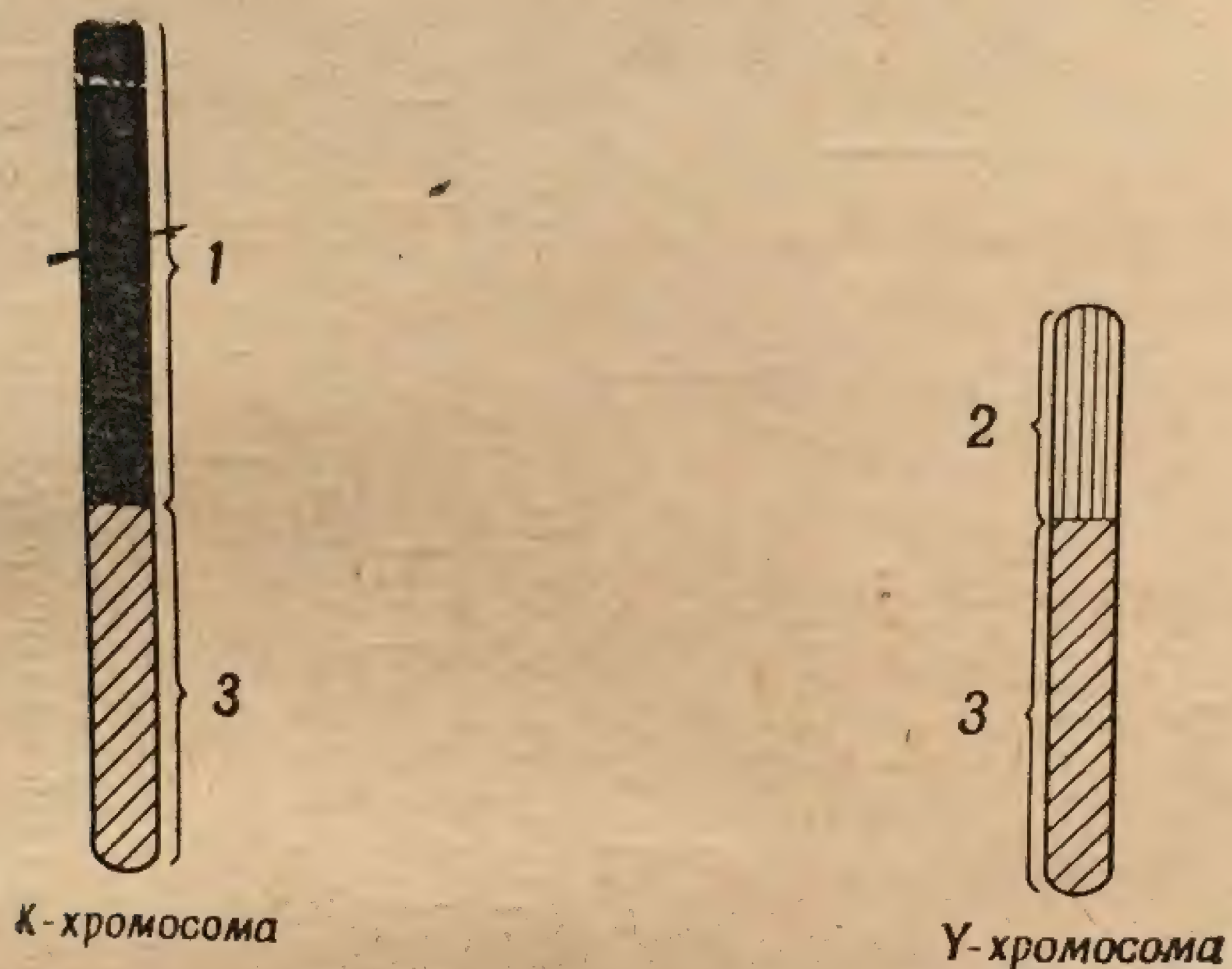
■ Буллезный эпидермолиз
□ Здоров



Фиг. 10. Родословная семьи с буллезным эпидермолизом, иллюстрирующая простое доминантное наследование.

Ремонтом руководил потомок графа в четырнадцатом поколении, имевший указанное выше уродство пальцев. Это же самое уродство было обнаружено на скелете его предка. Аномалия сохранилась неизменной на протяжении почти пяти веков.

2. Цитология X- и Y-хромосом у человека. Как отмечалось выше, у человека, подобно другим млекопитающим, пол определяется морфологически различными парами хромосом — у мужчин имеется пара XY, а у женщин — XX. Цитологические исследования Коллера и Дарлингтона [13] и Коллера [12] заставили



Фиг. 11. Предполагаемое расположение гомологичных и негомологичных сегментов в X-и Y-хромосомах.

1 — полное сцепление с полом, негомологичный участок X-хромосомы; 2 — полное сцепление с полом, негомологичный участок Y-хромосомы; 3 — частичное сцепление с полом, гомологичные участки X- и Y-хромосом.

предположить, что у различных млекопитающих, в том числе и человека, X- и Y-хромосомы частично состоят из морфологически и генетически однородных участков, которые сближаются и могут обмениваться в профазе мейоза. В таком случае мы должны говорить о «гомологичных» и «негомологичных» участках половых хромосом. Если принять эту гипотезу, то у мужчин должна наблюдаться картина, представленная на фиг. 11.

Концепция гомологичных участков X- и Y-хромосом широко распространилась в литературе по антропогенетике. Тем не менее Мати [16] и Сакс [17] поставили под сомнение точность исходных данных, на которые опиралась эта концепция. О «частичном сцеплении с полом», проявляемом генами, расположенными в гомологичных участках X- и Y-хромосом, написано так много, что ни одно «Введение» в генетику нельзя считать достаточно полным, если оно не содержит описания этой возможности.

Однако мы не
странствую
участков, пока
считать существ
недостаточно
хромосом соот
три разных в
расположений
в п. 3—5.

3. Критер

полностью
с полом ге
расположен
в котором н
единичный,
пленным с
«гемизиготн
вероятность
ной, можли
минантным
мосомы, об
посредстве
без пропу
пораженн
нами, пер
женных
передает
ражается
селения
щин, че
Обра
наследо
которые
с полом
сомы.
общем
у мужч

4. С

ность.
доминан
Y-хром
который
Призн
части

Однако мы рекомендуем читателю не только рассматривать пространственное соотношение гомологичных и негомологичных участков, показанное на фиг. 11, как гипотезу, но более того — считать существование у X- и Y-хромосом гомологичных участков недостаточно доказанным. Если все же принять, что соотношение хромосом соответствует изображенному на фиг. 11, то возникают три разных возможных типа наследования доминантных генов, расположенных в половых хромосомах. Мы их рассмотрим в п. 3—5.

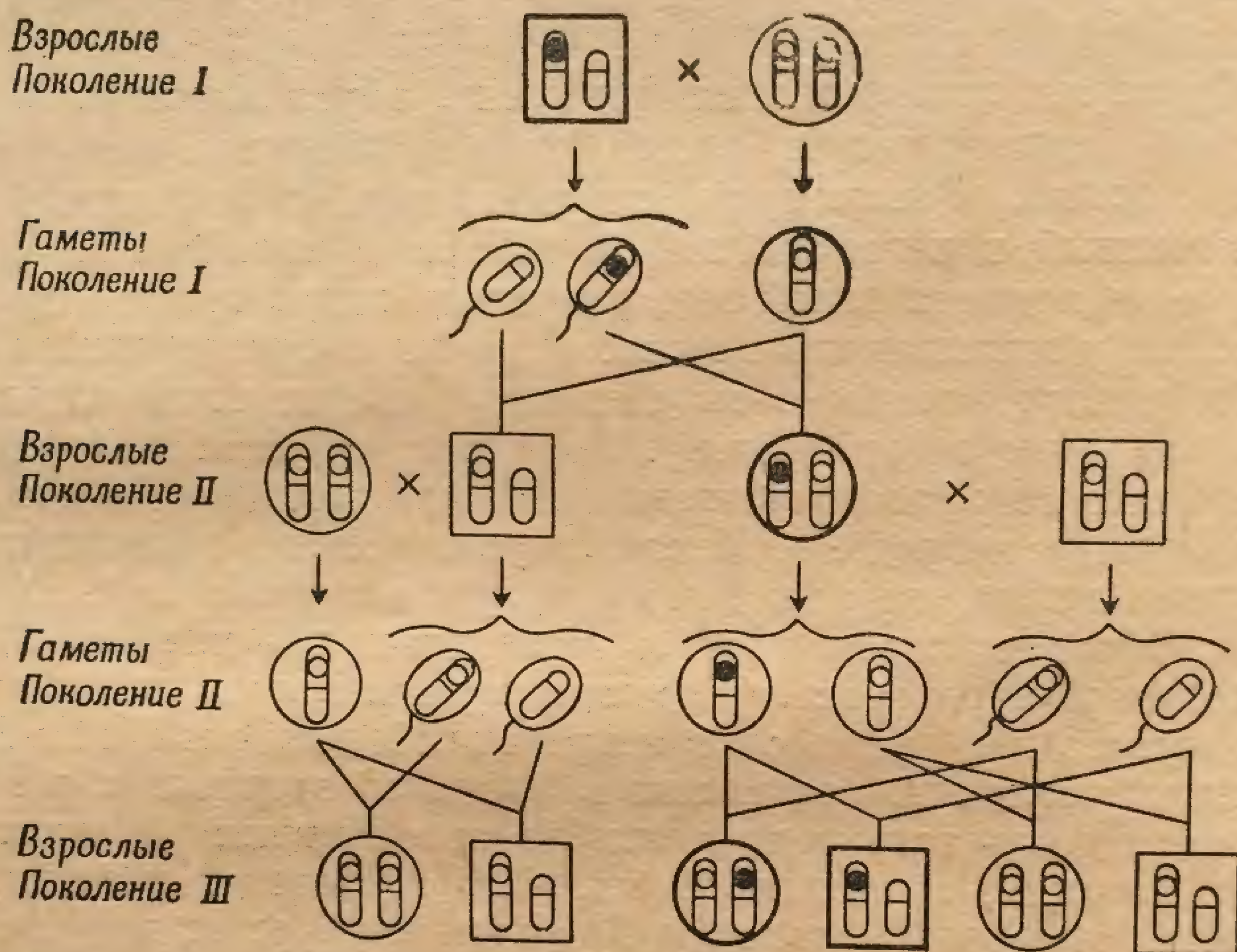
3. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью доминантным редко встречающимся сцепленным с полом геном. Рассмотрим сперва редкий доминантный ген, расположенный в негомологичном участке X-хромосомы. Лocus, в котором находится такой ген, у мужчин встречается лишь как единичный, у женщин же их два. Мужчин с определенным сцепленным с полом геном в определенном локусе часто называют «гемизиготными» по этому гену. Поскольку признак наш редкий, вероятностью того, что пораженная женщина окажется гомозиготной, можно пренебречь. Признак, обусловленный полностью доминантным геном, находящимся в негомологичной части X-хромосомы, обладает особым типом наследования, а именно: 1) непосредственно передается от одного пораженного лица другому, без пропусков или разрывов в непрерывной цепи передачи; 2) от пораженных мужчин, состоящих в браке со здоровыми женщинами, передается только дочерям, но не сыновьям; 3) от пораженных женщин, состоящих в браке со здоровыми мужчинами, передается сыновьям и дочерям в равном количестве, причем поражается половина потомства того и другого пола; 4) среди населения в целом встречается приблизительно вдвое чаще у женщин, чем у мужчин (почему?).

Обратившись к фиг. 12, мы увидим, на чем основан такой тип наследования. Для человека известно очень мало родословных, которые иллюстрировали бы полную доминантность сцепленного с полом гена, расположенного в негомологичной части X-хромосомы. Другими словами, расположенные в таком месте гены в общем и целом либо рецессивны, либо проявляются по-разному у мужчин и женщин (ср. гл. VIII).

4. Связанная с Y-хромосомой (голандрическая) наследственность. Далее мы рассмотрим поведение редко встречающегося доминантного гена, расположенного в негомологичной части Y-хромосомы. Известно лишь несколько случаев наследования, которые можно считать обусловленными подобного рода генами. Признак, зависящий от гена, расположенного в гомологичной части Y-хромосомы, передается от обладающего им мужчины

всему его мужскому потомству, а женщинам не передается. Так, была описана родословная семьи, в которой у 14 мужчин в 4 поколениях наблюдалась перепончатость пальцев ног, причем все мужское потомство пораженных мужчин имело этот признак [19].

5. Критерии наследования признака, обусловленного одним редко встречающимся полностью доминантным частично сцепленным с полом геном. Мы подходим к третьему возможному



Фиг. 12. Схема наследования доминантного сцепленного с полом признака.

Больные обозначены фигурами с жирным обрамлением. Дальнейшие объяснения в тексте.

типу доминантного сцепленного с полом наследования. Вскоре после того, как было установлено, что X- и Y-хромосомы млекопитающих могут частично состоять из цитологически сходных сегментов, Холден [10] пытался выяснить, можно ли соответствующими генетическими экспериментами установить наличие у человека таких генов, которые вели бы себя так, как это следует ожидать от генов, расположенных в так называемом «гомологичном» сегменте. Про такие гены можно было бы сказать, что они частично или не полностью сцеплены с полом, так как в какой-либо одной определенной семье они следовали бы за негомологичными участками либо X-, либо Y-хромосомы, нарушая сцепление с той или другой из них только в случае кроссинговера. На поиски подобных генов Холдена, несомненно, натолкнуло то об-

Фиг. 13.

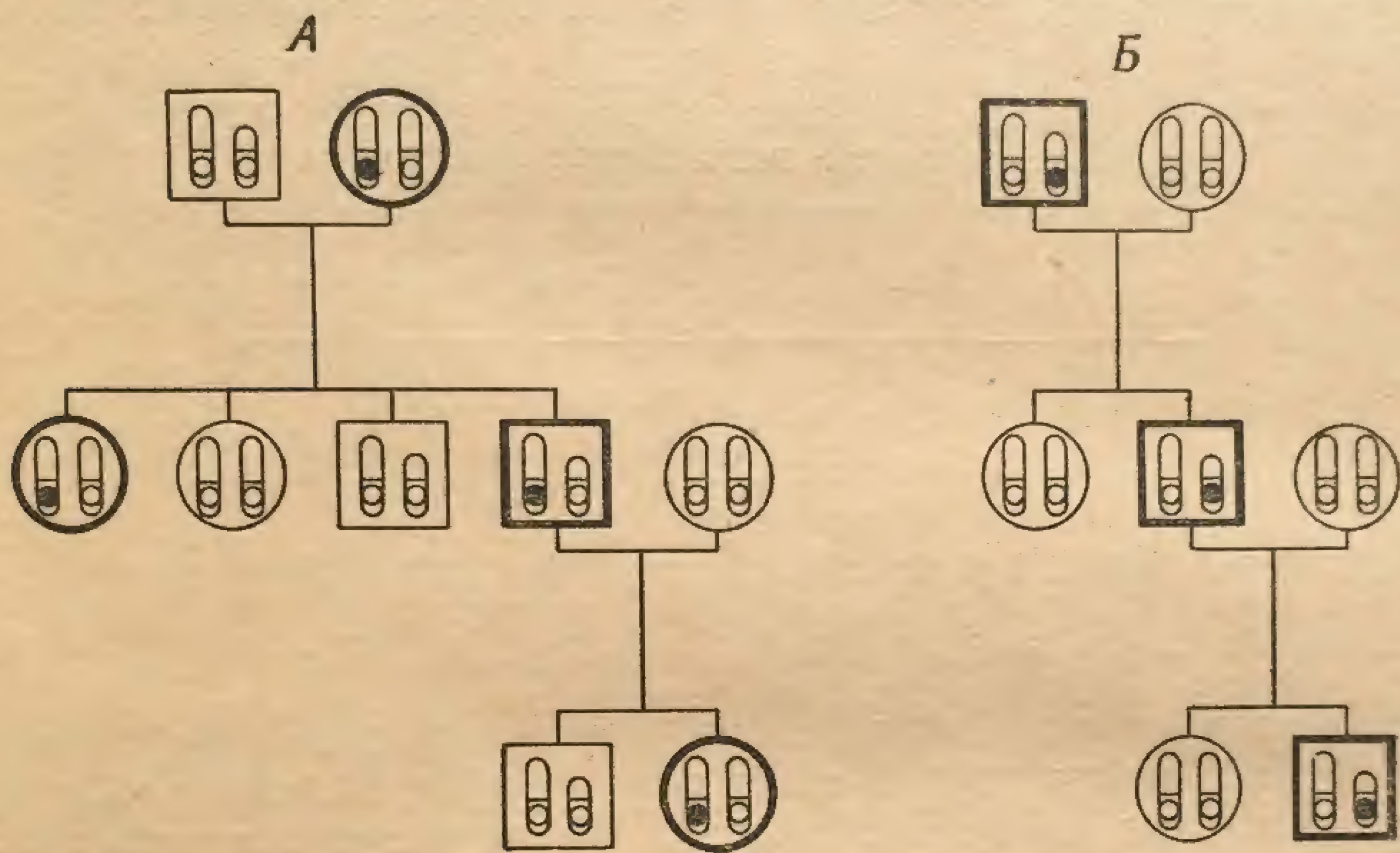
При отсутст
родитель от
полу с пора

стремится
преоблада
словных эт
с полом д
ные, без к
отклонени
2) Дру
пленного
начально
сцепление
отсутстви
родитель
кроссинго
сомы в
в основн

стоятельство, что в 1921 г. Аида [1] показал существование как раз такого рода наследования у одной рыбы.

Существует несколько способов для выяснения наследования редко встречающегося доминантного, частично сцепленного с полом гена [15]. Мы рассмотрим лишь два из них.

1) Если в нашем распоряжении имеется коллекция обширных родословных с расщеплением по определенному признаку, то можно заметить, что в некоторых родословных признак



Фиг. 13. Основы холденовского метода оценки доминантной частично сцепленной с полом наследственности.

При отсутствии кроссинговера больные дети бывают того же пола, что и пораженный родитель отца. Если даже происходит кроссинговер, то тенденция быть сходным по полу с пораженным родителем отца сокращается до тех пор, пока процент рекомбинаций не превышает 50%.

стремится следовать за Y-хромосомой, приводя к заметному преобладанию пораженных мужчин, тогда как в других родословных этот признак ведет себя подобно обычному сцепленному с полом доминанту. Но необходимо иметь обширные родословные, без которых нельзя отличить данное явление от случайных отклонений в соотношении полов среди пораженных лиц.

2) Другой метод распознавания доминантного частично сцепленного с полом наследования — это тот, которым первоначально пользовался Холден [10]. Если существует такого рода сцепление с полом, то пораженные дети пораженных отцов при отсутствии кроссинговера будут того же пола, что и пораженный родитель отца (фиг. 13). Если даже произойдет некоторое число кроссинговеров, переводящих рассматриваемый ген из X-хромосомы в Y-хромосому, все же приведенное выше утверждение в основном сохранит свою силу, если только кроссинговер не

окажется чересчур частым явлением (а это, надо полагать, очень маловероятно). С другой стороны, в отсутствие частичного сцепления с полом следует ожидать, что дети от пораженного отца будут того же пола, что и пораженный родитель отца лишь в половине всех случаев, в другой же половине всех случаев их пол будет иным. Холден сделал сводку всех имеющихся в литературе родословных с доминантно наследуемым пигментным ретинитом, в которых имелись сведения о родителях и детях пораженного заболеванием отца; эти данные представлены в табл. 3.

Таблица 3
Наследование пигментного ретинита

Дети	Поражены	Не поражены
Того же пола, что и пораженный родитель	81	60
Иного пола, нежели пораженный родитель отца .	64	83

Отклонения от равенства числа пораженных и непораженных среди детей той и другой категории достоверны, свидетельствуя тем самым, что по крайней мере в некоторых родословных пигментный ретинит наследуется так, как если бы он был обусловлен доминантным, частично сцепленным с полом геном. Хотя еще многие другие передаваемые по типу доминантного наследования заболевания были исследованы с этой точки зрения, ни в одном случае не было обнаружено подобных отклонений в соотношении полов, согласующихся с гипотезой о доминантном, частично сцепленном с полом наследовании. Следует подчеркнуть, что при значительном числе кроссинговеров между частично сцепленным с полом геном и негомологичными участками хромосом крайне трудно отличить этот тип наследования от подлинного аутосомного наследования.

6. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью доминантным часто встречающимся аутосомным геном. До сих пор мы ограничивали свои рассуждения теми случаями, когда исследуемый признак встречается редко и когда особи, гомозиготные относительно обуславливающего этот признак гена, не встречаются. Когда признак встречается чаще, то исследование родословных несколько затрудняется. Пораженные особи в таком случае могут быть либо AA , либо Aa , и браки между пораженными и здоровыми лицами могут быть либо

$AA \times aa$, либо
носителями п
дут составля
потомство от
окажется не
будем встреч
браки могут
 $AA \times AA$; Aa
пов мы долж
знака, тогда
учесть общи
ными лицам

При про
относительно
исследуемый
ного гена, н
родословных
наследовани
лизе возмож
сведениями
имеются, то
 Aa и aa . О
стоту разли
частоту в о
ключительно
на основани
окажутся з
пересмотрет
в гл. XIII, п

7. Крите
полностью
лом геном.
с полом сра
носительниц
Пораженные
к типу AU .
стр. 55, где
пораженные
условие ока
нормальным
 $AA \times aU$ и
типа получа
знак будет
потомстве от
нами этот пр

$AA \times aa$, либо $Aa \times aa$. В браках первого типа все дети будут носителями признака; в браках же второго типа такие дети будут составлять лишь половину всех детей. Если рассматривать потомство от браков того и другого типа вместе, то пораженными окажется немного больше половины детей. Кроме того, мы теперь будем встречаться и с браками между двумя больными, и эти браки могут принадлежать к одному из трех типов, а именно: $AA \times AA$; $AA \times Aa$ или $Aa \times Aa$. При браках двух первых типов мы должны ожидать, что все дети будут носителями признака, тогда как при браках третьего типа — лишь $\frac{3}{4}$. Если учесть общий результат браков всех трех типов между пораженными лицами, то пораженными окажется больше чем $\frac{3}{4}$ детей.

При проверке какой-либо совокупности генетических данных относительно возможности согласовать их с гипотезой о том, что исследуемый признак зависит от часто встречающегося доминантного гена, надо прежде всего просмотреть родословную или группу родословных с точки зрения их совместимости с доминантным наследованием. Если они совместимы, то следующий шаг в анализе возможен лишь в том случае, если мы располагаем точными сведениями о частоте признака в популяции. Если такие данные имеются, то можно вычислить ожидаемую частоту особей AA , Aa и aa . Отсюда можно оценить ожидаемую относительную частоту различных типов браков в изучаемой популяции и такую же частоту в отношении потомства от этих браков. В качестве заключительного шага мы сравниваем наблюдения с ожидаемыми на основании этой гипотезы результатами. Если расхождения окажутся значимыми, то это означает, что гипотезу следует пересмотреть. Эта проблема более подробно рассмотрена в гл. XIII, п. 6.

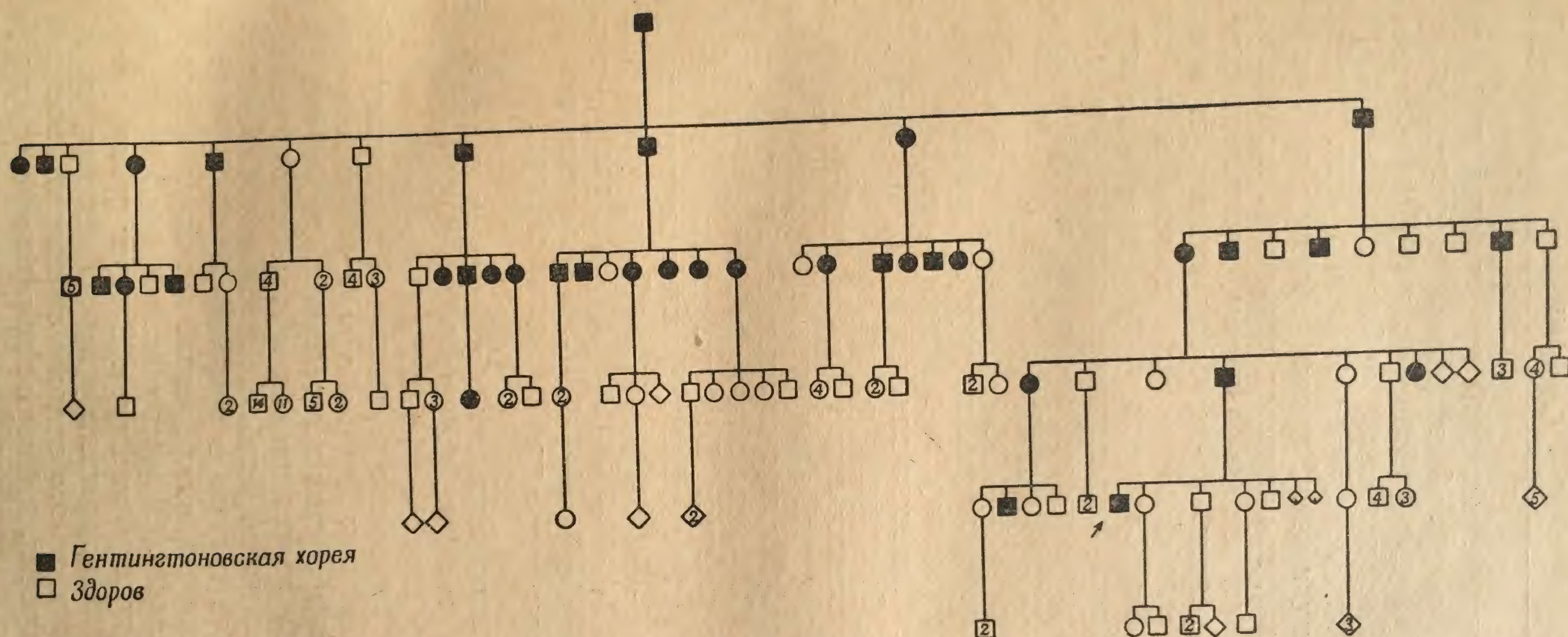
7. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью доминантным часто встречающимся сцепленным с полом геном. Если признак обусловлен полностью сцепленным с полом сравнительно часто встречающимся геном, то женщины-носительницы признака могут быть двух типов — AA или Aa . Пораженные мужчины, как и раньше, все будут принадлежать к типу AU . Первые два условия, о которых упоминалось на стр. 55, здесь также будут удовлетворены. Поскольку, однако, пораженные женщины могут иметь генотип AA или Aa , то третье условие окажется нарушенным. Браки пораженных женщин с нормальными мужчинами будут относиться к двум типам: $AA \times aU$ и $Aa \times aU$. Все сыновья и дочери от браков первого типа получают данный признак, но при браке второго типа признак будет передан лишь половине сыновей и дочерей. Во всем потомстве от браков пораженных женщин с нормальными мужчинами этот признак обнаружится несколько более чем у половины

сыновей и дочерей. Если нам точно известна частота этого признака среди населения, то можно вычислить математическое ожидание относительного числа пораженных сыновей и дочерей. В гл. XIII мы вернемся также и к этому вопросу.

Если признак, обусловленный сцепленным с полом доминантным геном, встречается редко, то тогда, как отмечено в условии 4 на стр. 55, пораженные женщины должны встречаться приблизительно вдвое чаще, чем пораженные мужчины. Но там, где признак встречается сравнительно часто и где браками с женщинами АА нельзя пренебрегать, избыток пораженных женщин все еще сохраняется, и число их будет превышать число пораженных мужчин несколько менее, чем вдвое.

8. Некоторые соображения, представляющие интерес в связи с доминантным наследованием. В общем создается впечатление, которое трудно точно обосновать, что среди известных у человека наследуемых признаков признаки, обусловленные доминантными генами, встречаются чаще, чем у других видов, таких, например, как дрозофила и мыши [14]. Это различие между человеком и другими видами скорее кажущееся, чем реальное. Признаки человека нам лучше известны и легче выявляются, чем признаки мыши или мухи. Поэтому всякое наследуемое отклонение от нормы скорее замечается у человека, чем у мухи. Например, одним из первых признаков человека, наследственность которых была признана обусловленной доминантным геном, была брахидактилия, проявляющаяся в укорочении пальцев. Подобная морфологическая аномалия у мыши легко может остаться незамеченной. Другими словами, возможно, что относительное число генов, действие которых проявляется в гетерозиготном состоянии, у человека, у мыши и у плодовой мушки одинаково; однако у человека нам легче заметить эти проявления и вследствие этого нам представляется, что у него доминантных генов больше. Другая причина кажущегося избытка доминантных генов у человека состоит в том, что установить доминантное наследование относительно легко.

Имеются два обычно встречающихся недоразумения, касающихся доминантного (а также и рецессивного) наследования, которые следует здесь разобрать. Первое состоит в том, что истинно наследственный признак должен быть налицо с самого рождения. Медицинская литература содержит много таких родословных с доминантным наследованием, в которых исследуемый признак проявляется не раньше чем в 20—30 лет и даже еще позднее. В качестве примера можно привести гентингтоновскую хорею. Эта болезнь характеризуется развитием в возрасте 30—40 лет психического расстройства, сопровождающегося произвольными движениями лица, тела и конечностей. Эти



Ф и г. 14. Родословная семьи с гентингтоновской хореей, иллюстрирующая мономерное доминантное аутосомное наследование.

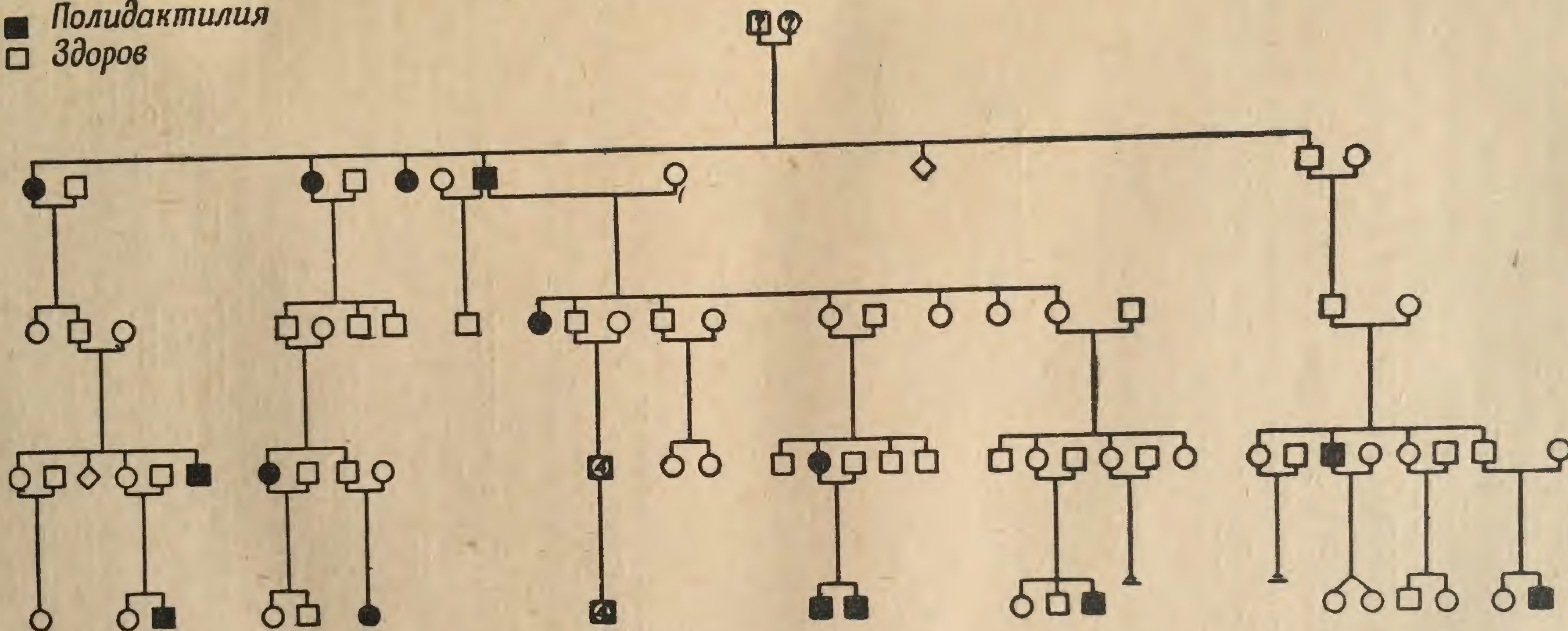
Болезнь начинается в возрасте 30—40 лет и выражается в дегенерации различных областей мозга. Во многих родословных отмечается нехватка больных, объясняемая смертью носителей гена до достижения ими возраста, в котором проявляется заболевание.

симптомы вызываются истинной дегенерацией определенных мозговых центров. На фиг. 14 изображена родословная семьи с этой болезнью, которая удовлетворяет всем требованиям доминантного наследования. Наследственное заболевание может развиваться в любом возрасте. Наследуется не столько сама болезнь, сколько предрасположение к ней. Причины, почему лица с определенным генотипом сначала, по-видимому, ведут себя нормально, а затем, иногда постепенно, иногда внезапно, проявляют определенную болезнь, — нам неясны. По-видимому, существует наследственно обусловленное «слабейшее звено», которое рано или поздно должно прорваться. Возможно, что со временем, когда расширятся наши знания, мы научимся определять местоположение этого звена и соответствующим врачебным вмешательством сумеем укрепить его до наступления беды.

Другое весьма элементарное недоразумение касается связи между результатами следующих друг за другом беременностей. Когда мы бросаем монету, то выпадение «орла» в одном случае не может оказать никакого влияния на то, что выпадет при следующем броске. Совершенно то же самое относится и к доминантному наследованию: если у данного ребенка обнаруживается какой-либо доминантный наследственный признак, то это ничего не говорит о том, будет ли этот признак обнаружен у следующего ребенка в семье. Результаты каждой беременности стохастически независимы друг от друга. Если наблюдать достаточно большое число семей, то можно найти всевозможные соотношения числа и последовательности пораженных детей; эти соотношения можно предсказать на основании бинома $(p + q)^n$, где p — вероятность нормального состояния, равная $1/2$, q — вероятность появления признака, равная $1/2$, и n — число детей в семье.

9. Понятие пенетрантности. Существуют признаки, которые наследуются так, как если бы они были обусловлены доминантными генами, но с той особенностью, что время от времени в семье, в которой произошло расщепление по данному гену, внешне нормальный потомок лица, обладающего данным признаком, дает потомка, являющегося носителем этого признака. На фиг. 15 изображена такая родословная, в которой наследуемым признаком была полидактилия. Наиболее правдоподобное истолкование такой родословной состоит в том, что нормальные передатчики действительно получили исследуемый ген, но по каким-то причинам он не проявлялся. О таких генах мы говорим, что они обладают «неполной пенетрантностью». Следует думать, что если такой ген является пенетрантным у одного индивидуума и не проявляется у другого, то это зависит от влияния внешней среды, в том числе от причин, действующих в ранний период утробной жизни, и от влияния генетических модификаторов, упоминавшихся

■ Полидактилия
 □ Здоров



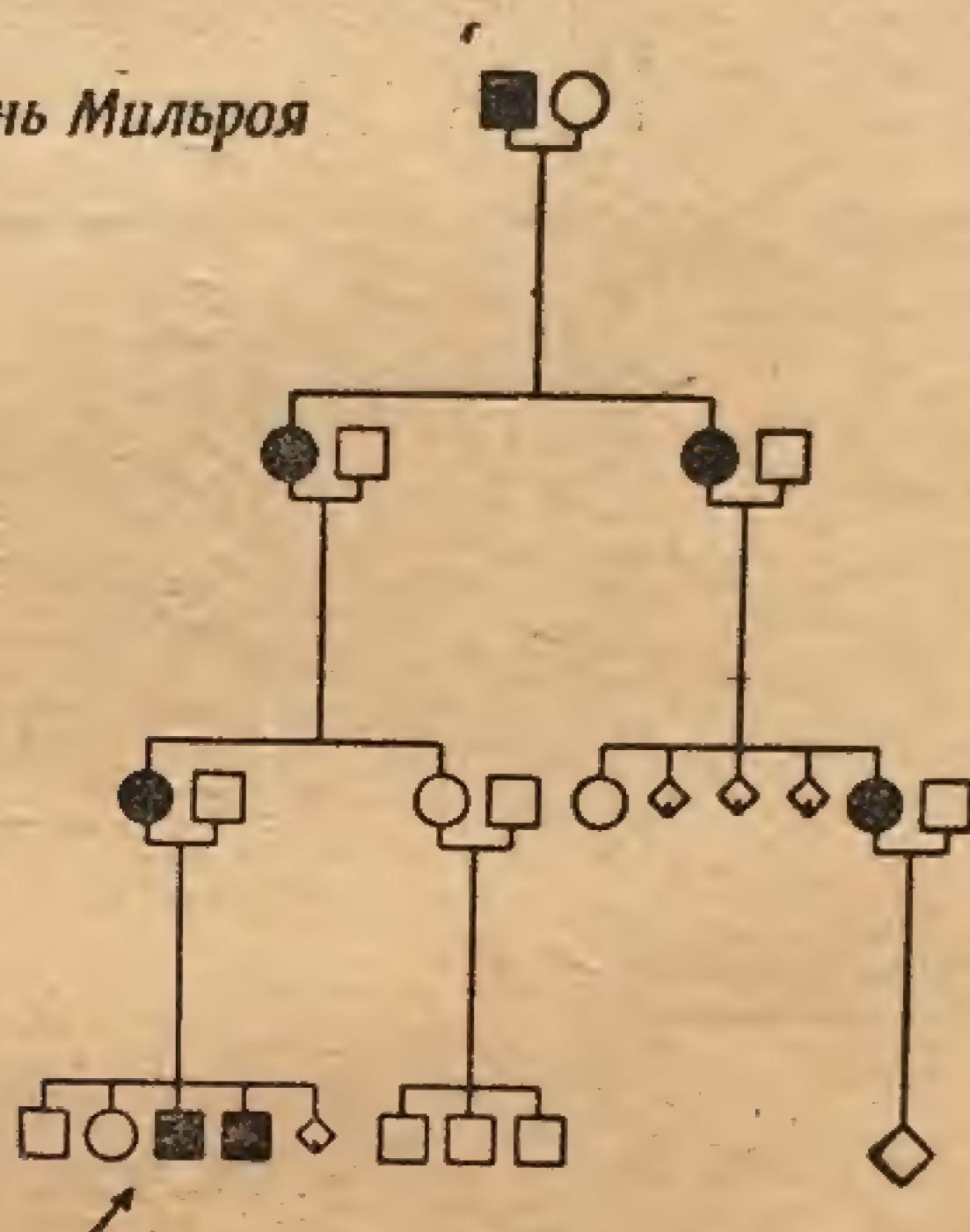
Ф и г. 15. Родословная семьи с полидактилией, обусловленной нерегулярно проявляющимся доминантным геном.

в гл. IV. Если пенетрантность доминантного гена падает до 20 или 30%, то на основании поведения пораженных индивидуумов в семейной родословной становится затруднительным делать выводы, касающиеся типа наследственности. Читатель, интересующийся проблемами, связанными с оценкой пенетрантности, найдет хороший разбор этого вопроса у Аллена [2].

10. Наследственные синдромы. До сих пор мы ограничивались рассмотрением генов, обладающих лишь одним известным нам эффектом. Но у человека мы нередко встречаемся с комплексами признаков, которые имеют тенденцию наследоваться

■ Дистихиазис и болезнь Мильроя

□ Здоров



Фиг. 16. Родословная семьи с дистихиазисом в сочетании с болезнью Мильроя (наследственный отек).

Эта комбинация проявляется в данной семье так, как будто она наследуется по монофакториальному доминантному типу.

совместно. Например, в некоторых редко встречающихся семьях мы регулярно находим сочетание из дистихиазиса (двойной ряд ресниц) и лимфедемы нижних конечностей (выраженное отеочное набухание ног). На фиг. 16 представлена родословная одной такой семьи. На основании всего того, что нам известно относительно эмбриологии человека, трудно усмотреть какую-либо связь в развитии этих двух признаков. Для таких сочетаний признаков были выдвинуты два объяснения: согласно одному объяснению эти признаки обусловлены двумя тесно сцепленными генами, а согласно другому — оба они обусловлены одним геном, действующим в разных направлениях. Если справедливо первое объяснение, то оба рассматриваемых признака должны встречаться по отдельности гораздо чаще, чем вместе. В сущности в этом частном случае оба признака встречаются раздельно, причем как дистихиазис, так и наследственная лимфе-

1

II

III

Фиг. 17.
изме

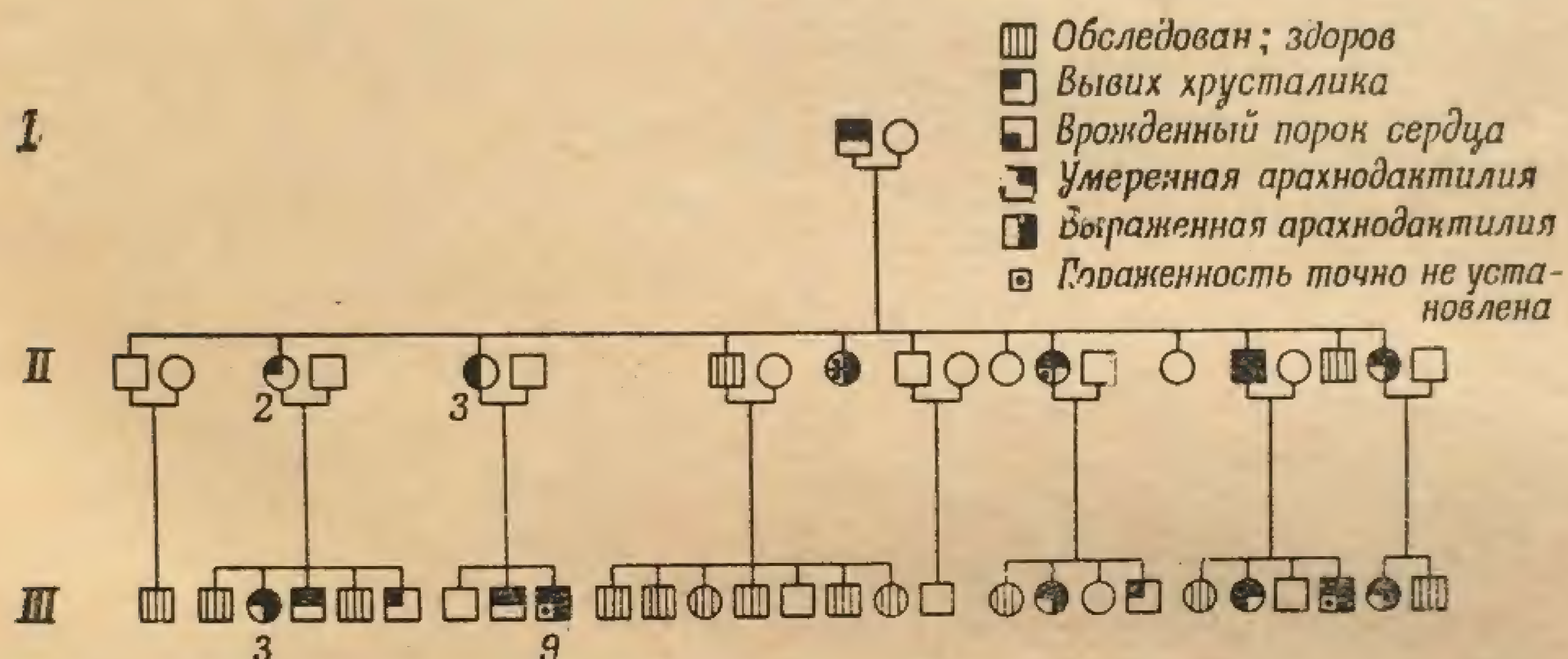
врожденног
признаков
обычно вы
в положени
существова
порока сер
проявление
проявляющ
irustes. Не
в заболеван
говера ком
с одним из
нение несов
II-2 и III-3
нию, при и
тате кросси
поколениях
дром обусл
от факторо

5

Зак. 3229

дема в некоторых семьях встречаются как доминантные признаки. На основании данных медицинской литературы представляется, что оба признака встречаются порознь значительно чаще, чем вместе. В настоящее время нет возможности установить генетическую природу этого синдрома, т. е. решить, обусловлен ли он тесным сцеплением двух генов или полиморфным проявлением одного гена.

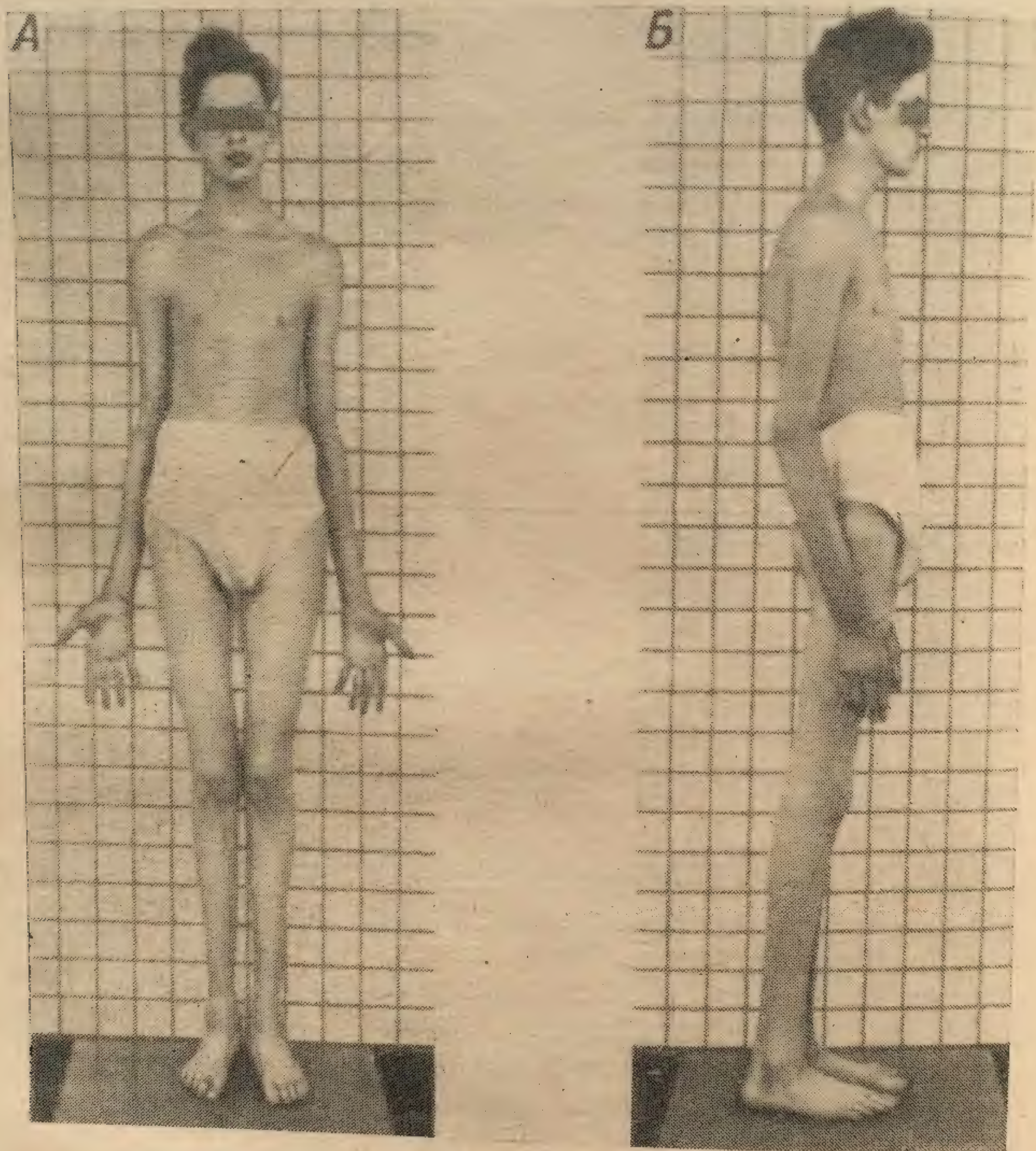
Родословная, изображенная на фиг. 17, относится к более сложному случаю. Болезнь Марфана в ее полном проявлении характеризуется следующей триадой: чрезвычайно длинным и худым телом (фиг. 18), смещением хрусталика глаза и признаками



Фиг. 17. Родословная семьи с синдромом Марфана, иллюстрирующая изменчивость в проявлении различных признаков синдрома.

врожденного порока сердца. Степень проявления каждого из этих признаков колеблется в широких пределах. Строение тела, хотя обычно вытянутое, может быть почти нормальным. Отклонение в положении зрачков может быть ничтожным или даже вовсе отсутствовать. Сердечные шумы, характерные для врожденного порока сердца, могут не прослушиваться. У отдельных больных проявление синдрома может варьировать весьма сильно. Слабо проявляющиеся формы заболевания иногда называются *formes frustes*. Некоторые авторы пытались объяснить эти вариации в заболевании как следствие разъединения в результате кроссинговера комплекса из трех генов, каждый из которых был связан с одним из основных проявлений синдрома. Однако это объяснение несовместимо с такими сочетаниями родителей и детей, как II-2 и III-3 или II-3 и III-9 (фиг. 17); согласно этому объяснению, при исчезновении одного из признаков триады (в результате кроссинговера) он уже не может появиться в последующих поколениях. Более правдоподобно предположение, что весь синдром обуславливается одним геном, действие которого зависит от факторов окружающей среды и генетических модификаторов.

В связи с этим надо отметить, что как у плодовой мушки, так и у мышей известен ряд «синдромов», вызываемых единичным геном, что было доказано путем проверки самыми строгими генетическими методами (сводку см. [5]).



Фиг. 18. Юноша с синдромом Марфана.

Некоторые из известных в настоящее время у человека наследственных синдромов выражаются в еще более разительном сочетании аномалий, чем в случае болезни Марфана. Например, так называемый «синдром Лоуренса—Муна—Бидла» в своем полном проявлении характеризуется пигментацией сетчатки глаза, полидактилией, умственной отсталостью, тучностью и недоразвитием половых органов. Синдром Херлера (гарголизм)

выражается умственной отсталостью, аномалиями порций тела, врожденным пороком костей, голубыми суставами и раширением в одной из глав к

Трудно предположить, что обусловить столь широкий синдром, убедительно показывающий, что мальности могут и сона наступают, об определенных корнях клеток фиброинтерированного коллагена установлено, что д с мочой ненормальными дикарбоновыми (аминоацидурия).

Еще в 1922 г. З. Вильсона в пораженных тканях показали заметное количество сахара и в печени. Была найдена очень много областей было сделано замечательное иллюстрация антимонизит исследователями во главе с Вильсоном. Впоследствии было обнаружено, что при отравлении другим металлом, в 1948 г. после пользования том БАЛ наступало заболевание с мочой, а

В последнем году исследования показали, что у пораженных белок сыворотки, с большой частью, если

выражается умственной отсталостью в сочетании с помутнением роговицы, частично когтеобразной кистью, ненормальными пропорциями тела, изменениями белых кровяных телец и иногда врожденным пороком сердца. Описан синдром, при котором несовершенный остеогенез сочетается с ненормальной ломкостью костей, голубыми склерами, чрезмерной эластичностью кожи и суставов и ранней глухотой. Эти и другие синдромы описаны в одной из глав книги Гэйтса [9].

Трудно представить себе, каким образом один ген может обусловить столь разнообразные аномалии. Однако недавно открытый синдром, известный под названием *болезни Вильсона*, убедительно показывает, что кажущиеся независимыми ненормальности могут иметь одну общую причину. При болезни Вильсона наступает, обычно в возрасте от 10 до 20 лет, дегенерация определенных корковых центров, замещение нормальных печеночных клеток фиброзной тканью и появление своеобразного пигментированного кольца на роговой оболочке глаза. Недавно было установлено, что для этой болезни характерно также выделение с мочой ненормально большого количества пептидов с предельными дикарбоновыми аминокислотами и остатков аминокислот (аминоацидурия). Синдром обусловлен рецессивным геном [3].

Еще в 1922 г. Зимерлинг и Олоф высказали мнение, что болезнь Вильсона вызывается ненормальным накоплением меди в пораженных тканях. В самом деле, последующие исследования показали заметное увеличение содержания меди в мозгу, в глазах и в печени. Было показано, что в моче больных также содержится очень много меди. Следующее важное открытие в этой области было сделано совершенно неожиданным образом, что замечательно иллюстрирует положение о «единстве науки». Британский антилюизит (БАЛ) — препарат, созданный английскими исследователями во время второй мировой войны и служащий противоядием при отравлении газами, содержащими мышьяк. Впоследствии было обнаружено, что эта смесь излечивает и от отравлений другими металлами, например ртутью, золотом и серебром. В 1948 г. Каммингс [6] (см. также [7]) сообщил, что после пользования больного с вильсоновской болезнью препаратом БАЛ наступало резкое увеличение количества меди, выделяемой с мочой, а спустя несколько недель наступало улучшение клинического состояния больного.

В последние годы уделялось много внимания выяснению природы нарушения метаболизма меди. Было показано, что количество меди, находящейся в сыворотке, при этом заболевании ненормально понижено [4]. Затем Шейнберг и Гитлин [18] нашли, что у пораженных лиц имеется недостаток серулоплазмينا — белка сыворотки, с которым в нормальном организме связана большая часть, если не вся медь сыворотки. Наконец Цимдал,

Гейман и Кук [21] показали, что больные усваивают из пищевого тракта гораздо большее количество меди, поглощенной с пищей, чем здоровые люди. Была высказана мысль, что это повышенное усвоение меди является своего рода реакцией на нормально низкий уровень серулоплазмина. Хотя и выяснилось, что ненормальности в метаболизме меди составляют, по-видимому, основу различных, на первый взгляд независимых, проявлений болезни Вильсона, все же окончательные детали патогенеза болезни Вильсона продолжают оставаться неизвестными.

Возможно, что изменения в метаболизме меди еще не являются последним звеном в цепи нарушений, о чем свидетельствует то обстоятельство, что аминоацидурия может в течение нескольких лет предшествовать остальным проявлениям этой болезни. Указывали, что именно аминоацидурия, а не нарушенный метаболизм меди является причиной болезни печени. Указывали также на возможность создания недостатка некоторых определенных ферментов, связанных с распадом пептидов, считая аминоацидурию лишь вторичным явлением, связанным с почечной недостаточностью [20]. Каким образом все это связано с нарушением метаболизма меди, остается неясным; однако можно предположить, например, что хроническая потеря определенных аминокислот или пептидов происходит не без участия системы, регулирующей метаболизм меди. Несмотря на то, что некоторые подробности все еще остаются невыясненными, проведенные исследования ясно показали, каким образом кажущиеся на первый взгляд независимыми дефекты могут в действительности иметь общим своим источником нарушение обмена.

Наследственные синдромы служат ярким доказательством факта, постепенно выявляющегося из исследований над низшими растениями и животными, а именно, что способность гена обладать целым рядом проявлений представляет собой скорее правило, чем исключение. Причины этого станут ясны из гл. XII. Здесь достаточно будет сказать, что последовательные стадии развития организма настолько тесно связаны между собой, что всякое отклонение от нормы может иметь многочисленные и разнообразные последствия, притом в тем большей степени, чем раньше в процессе развития происходит отклонение от нормы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aida T., On the inheritance of color in a fresh-water fish *Aplocheilus latipes* Temmick and Schegel, with special reference to sex-linked inheritance, *Genetics*, 6, 554—573 (1921).
2. Allen G., The meaning of concordance and discordance in estimation of penetrance and gene frequency, *Am. J. Human Genetics*, 4, 155—172 (1952).

3. Bearn A. Med.
4. Bearn A. J. Cl.
5. Caspari E.
6. Cumming mal an
7. Denny-Bro hepatol
- 245, 91
8. Drinkwater transmi
- 10, 60—
9. Gates R. Macmil
10. Haldane J. 7, 28—5
11. Haldane J. J. Genet
12. Koller P. C. III. Man
13. Koller P. C. the sex ch
14. Levit S. G. (1936).
15. Macklin M. (1944).
16. Mathey R., 159—179
17. Sachs L., Se 255—261
18. Scheinberg I. tolenticula
19. Schofield R.,
20. Uzman L. L. (hepatolen
21. Zimdahl W. lenticular

3. Bearn A. G., Genetic and biochemical aspects of Wilson's disease, *Am. J. Med.*, **15**, 442—449 (1953).
4. Bearn A. G., Kunkel H. G., Biochemical abnormalities in Wilson's disease, *J. Clin. Investigation*, **31**, 616 (1952).
5. Caspari E., Pleiotropic gene action, *Evolution*, **6**, 1—18 (1952).
6. Cummings S. N., The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration, *Brain*, **71**, 410 (1948).
7. Denny-Brown D., Porter H., The effect of BAL (2,3-dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease), *New England J. Med.*, **245**, 917—925 (1951).
8. Drinkwater H., Phalangeal synostosis anarthrosis (synostosis, ankylosis) transmitted through fourteen generations, *Proc. Roy. Soc. Med. (sec. path.)*, **10**, 60—68 (1917).
9. Gates R. R., Human genetics, chap. 18, Hereditary syndromes, New York, Macmillan Co., 1946.
10. Haldane J. B. S., Search for incomplete sex-linkage in man, *Ann. Eugenics*, **7**, 28—57 (1936).
11. Haldane J. B. S., Data on incomplete sex-linkage of spastic paraplegia, *J. Genetics*, **41**, 141 (1941).
12. Koller P. C., The genetical and mechanical properties of sex chromosomes. III. Man, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, **57**, 194—214 (1937).
13. Koller P. C., Darlington C. D., The genetical and mechanical properties of the sex chromosomes. I. *Rattus norvegicus*, *J. Genetics*, **29**, 159—173 (1934).
14. Levit S. G., The problem of dominance in man, *J. Genetics*, **33**, 411—434 (1936).
15. Macklin M. T., Xeroderma pigmentosum, *Arch. Dermat. & Syph.*, **49**, 157—171 (1944).
16. Mathey R., The chromosomes of the vertebrates, *Advances in Genetics*, **4**, 159—179 (1951).
17. Sachs L., Sex-linkage and the sex-chromosomes in man, *Ann. Eugenics*, **18**, 255—261 (1954).
18. Scheinberg I. H., Gitlin D., Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease), *Science*, **116**, 484—485 (1952).
19. Schofield R., Inheritance of webbed toes, *J. Hered.*, **12**, 400—401 (1922).
20. Uzman L. L., Hood B., Familial nature of amino-aciduria of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration), *Am. J. M. Sc.*, **223**, 392—400 (1952).
21. Zimdahl W. T., Hyman I., Cook E. D., Metabolism of copper in hepatolenticular degeneration, *Neurology*, **3**, 569—576 (1953).

ГЛАВА VII

Рецессивный ген у человека

Ген *a* называется *рецессивным* по отношению к аллеломорфу *A*, если в сочетании *Aa* не проявляется заметного действия гена *a*. Термин *рецессивный*, подобно термину *доминантный*, относится к действию данного гена при данном сочетании обстоятельств, а не обозначает какое-то постоянное и неизменное свойство гена. Каждому из трех простых типов передачи доминантного гена, рассмотренных в гл. VI, соответствуют сходные типы рецессивного наследования; таким образом, рецессивный ген может быть аутосомным сцепленным с полом и частично сцепленным с полом. Совершенно так же, как при доминантном наследовании, здесь при анализе родословных (т. е. при выяснении того, в какой мере они соответствуют рецессивному наследованию) рассчитываемые математические ожидания будут несколько различаться в зависимости от частоты рассматриваемого признака. Сперва мы разберем случай редкого рецессивно-наследуемого признака, а затем уже случай более частого признака. Необходимо подчеркнуть, что генетический процесс в обоих случаях одинаков, и это разграничение производится главным образом для удобства.

1. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью рецессивным редко встречающимся аутосомным геном. Если признак обусловлен одним полностью рецессивным редко встречающимся аутосомным геном, то: 1) отец, мать и более далекие предки пораженного индивидуума обычно бывают здоровы; 2) в среднем четвертая часть братьев и сестер (сисбсов) больного пораженной особи также бывает поражена; 3) поражаются оба пола и одинаково часто; 4) может наблюдаться отклонение в сторону увеличения частоты больных, если их родители связаны между собой родством.

Фиг. 19 позволяет понять, на чем основаны эти факты. В обычном случае оба родителя особи, у которой обнаружился признак, наследуемый рецессивно, гетерозиготны в отношении рассматриваемого гена, причем ген мог передаваться по наследству от гетерозиготной особи к гетерозиготной же на протяжении многих поколений, оставаясь незамеченным. При таких

обстоятельствах
либо сперматоз
вероятность того
относительно
того, что с отце
а с материнско
а вместе с тем
с материнской
цовской — норм
роятность того,
ным по отношен
равна $\frac{1}{4} + \frac{1}{4}$
получит норма
довательно, 3

Взрослые
Поколение I

Гаметы
Поколение I

Взрослые
Поколение II

Гаметы
Поколение II

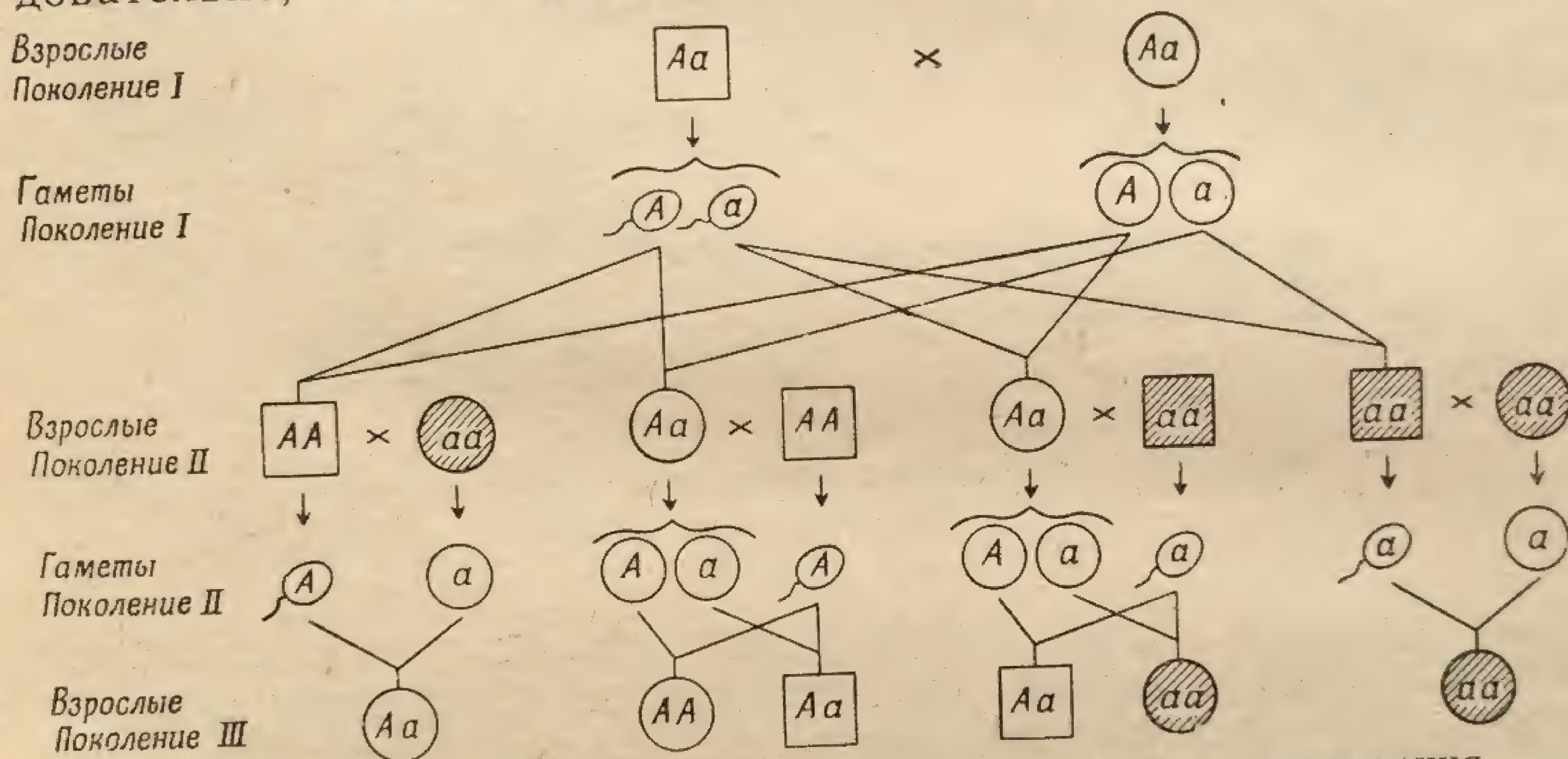
Взрослые
Поколение III

Фиг. 19. Схе

виду нормальны
носителями рас
подлинную род
рой исследуем
дегенерация се
трации пигмент

2. Критерии
полностью реце
лом геном. Сце
сцепленный с п
гичном сегмент
знанных семейн
заболевание, об

обстоятельствах имеется один шанс из двух за то, что либо яйцо, либо сперматозоид получит рецессивный ген, и, таким образом, вероятность того, что оплодотворенное яйцо будет гомозиготным относительно данного гена, равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$. Вероятность того, что с отцовской стороны будет получен ненормальный ген, а с материнской — его нормальный аллель, равна $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$, а вместе с тем и вероятность обратного положения, т. е. что с материнской стороны будет получен аномальный ген, а с отцовской — нормальный, также будет равна $\frac{1}{4}$. Общая же вероятность того, что оплодотворенное яйцо окажется гетерозиготным по отношению к ненормальному гену, будет, таким образом, равна $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$. Наконец, имеется 1 шанс из 4, что зигота получит нормальные гены от обоих родителей. В среднем, следовательно, 3 из 4 детей от такого брака будут по внешнему



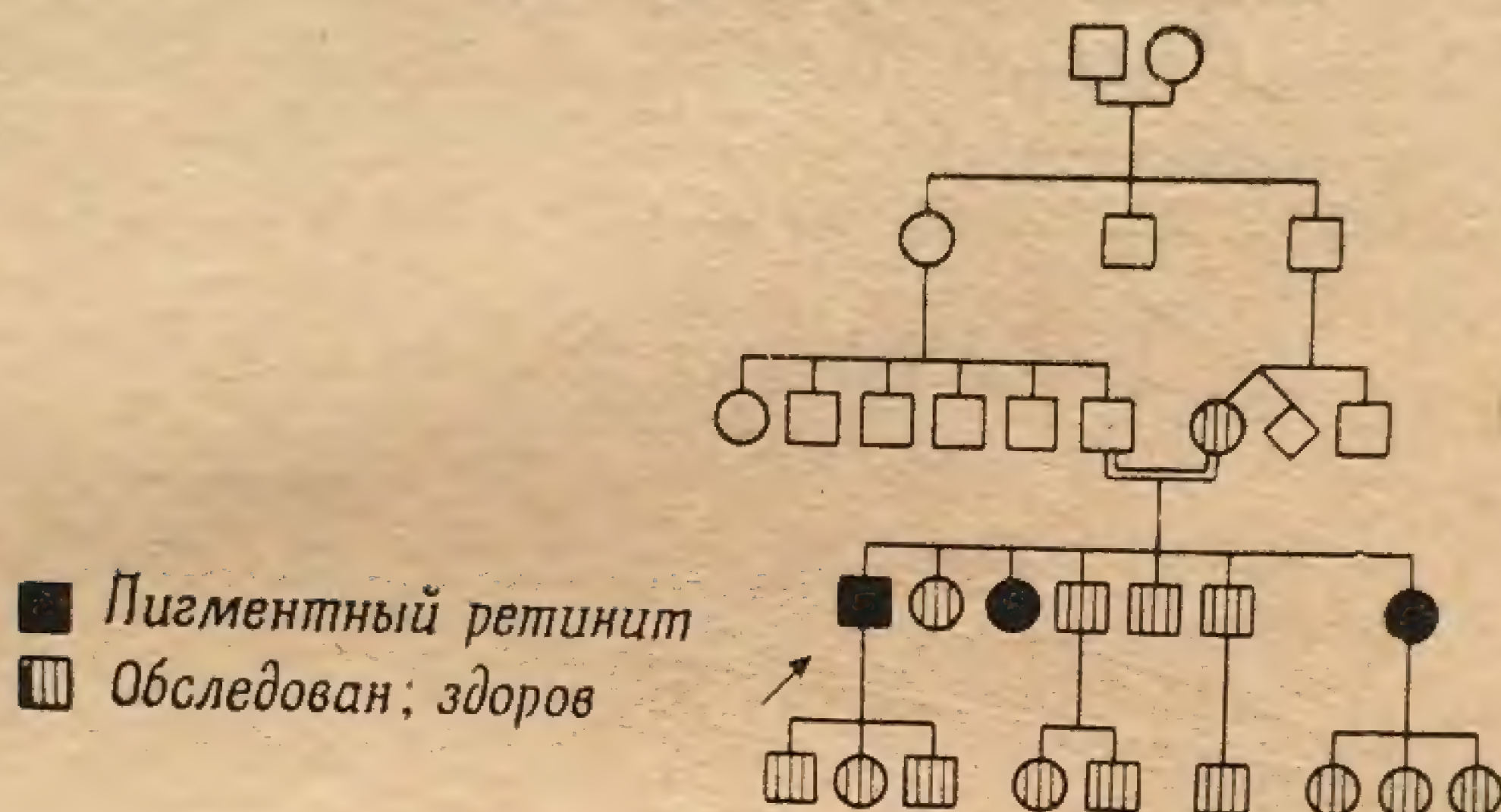
Фиг. 19. Схематическое изображение рецессивного наследования.

Объяснения в тексте.

виду нормальными, но из этих 3 детей 2 будут гетерозиготными носителями рассматриваемого гена. Фиг. 20 представляет собой подлинную родословную при рецессивном наследовании, в которой исследуемым признаком является пигментный ретинит — дегенерация сетчатки, выражающаяся в ее атрофии и инфильтрации пигментом.

2. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью рецессивным редко встречающимся сцепленным с полом геном. Сцепленный с полом рецессивный ген, так же как и сцепленный с полом доминантный ген, локализован в негомолотичном сегменте X-хромосомы. Одна из наиболее старых при- знанных семейных болезней — гемофилия — представляет собой заболевание, обусловленное сцепленным с полом рецессивным

геном и заключающееся в склонности к трудно унимаемым кровотечениям. Уже в глубокой древности знали о семейном характере этой болезни. Так, по талмуду, созданному не позднее V или VI вв., разрешалось освобождать от обрезания мальчиков в семьях, в которых наблюдались случаи профузных кровотечений при обрезании. Это освобождение распространялось на сыновей всех сестер матери, но не на сыновей братьев и сестер отца. При изучении родословных семей с гемофилией выявляются следующие определяющие тип наследования свойства всех редких, сцепленных с полом рецессивных признаков:



Фиг. 20. Родословная рецессивно наследуемой формы пигментного ретинита.

1) имеется ясно выраженная прерывистость в передаче признака из поколения в поколение; 2) дети больных гемофилией мужчин здоровы (за исключением редчайших случаев, когда эти мужчины случайно оказались в браке с носительницами гена); 3) пораженные мужчины являются потомками больных женщин, которые рожают столько же здоровых, сколько и больных мальчиков; 4) среди населения в целом больных мужчин будет гораздо больше, чем больных женщин; 5) больные гемофилией женщины будут потомками от брака, в котором болен отец, а мать может быть как больной, так и здоровой; 6) больные женщины чаще появляются при браках между родственниками.

На фиг. 21 представлена схема родословной сцепленного с полом наследования, иллюстрирующая цитологические основы этого типа наследования. Подлинная родословная семьи с гемофилией представлена на фиг. 22.

Сейчас у человека известно свыше 40 сцепленных с полом патологических признаков; в отношении одних лишь глаз установлено наличие 18 различных сцепленных с полом генов [5]. Большинство этих сцепленных с полом признаков рецессивны. Перечислим несколько других таких признаков, помимо гемофилии;

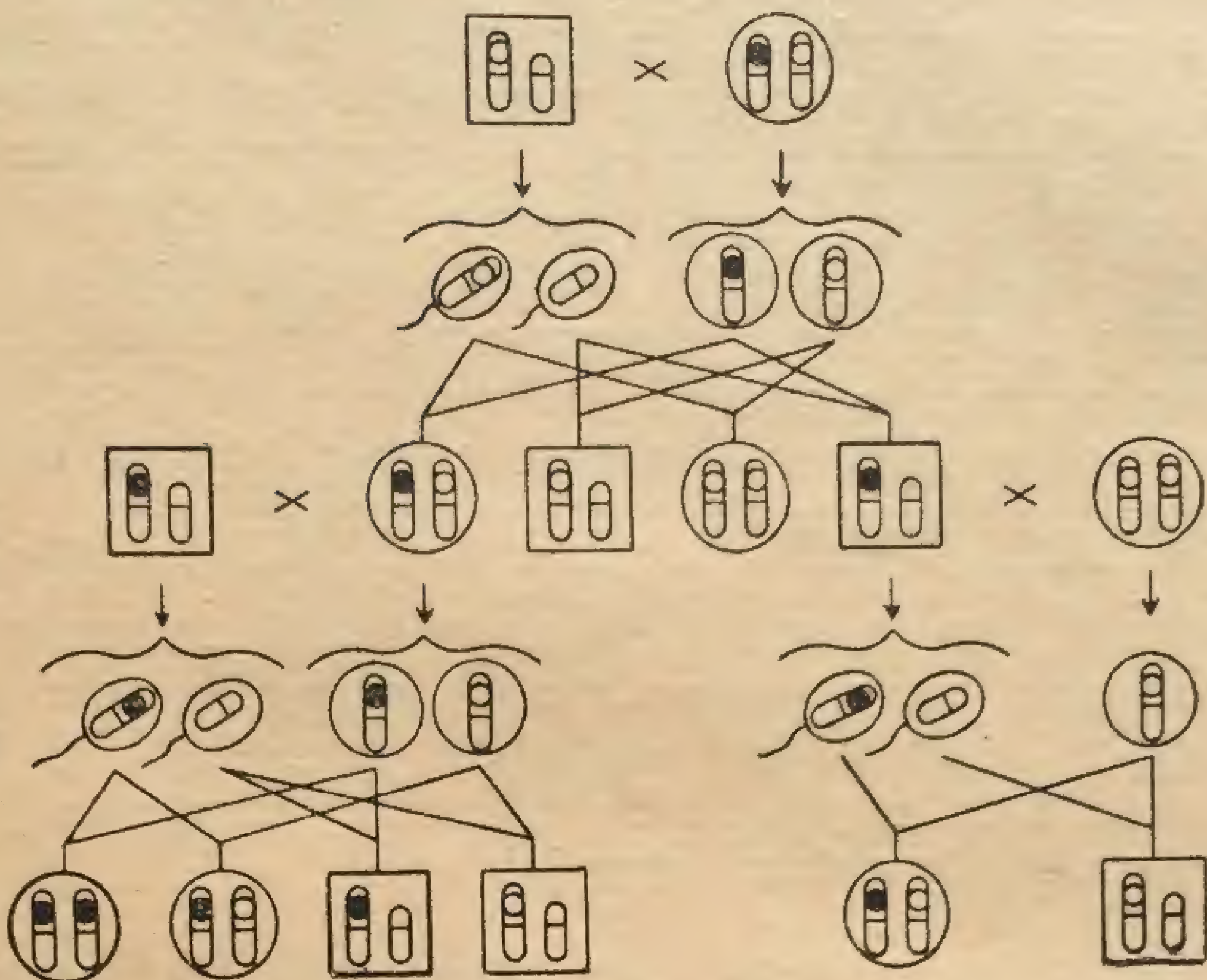
Взрослые
Поколение I

Гаметы
Поколение I

Взрослые
Поколение II

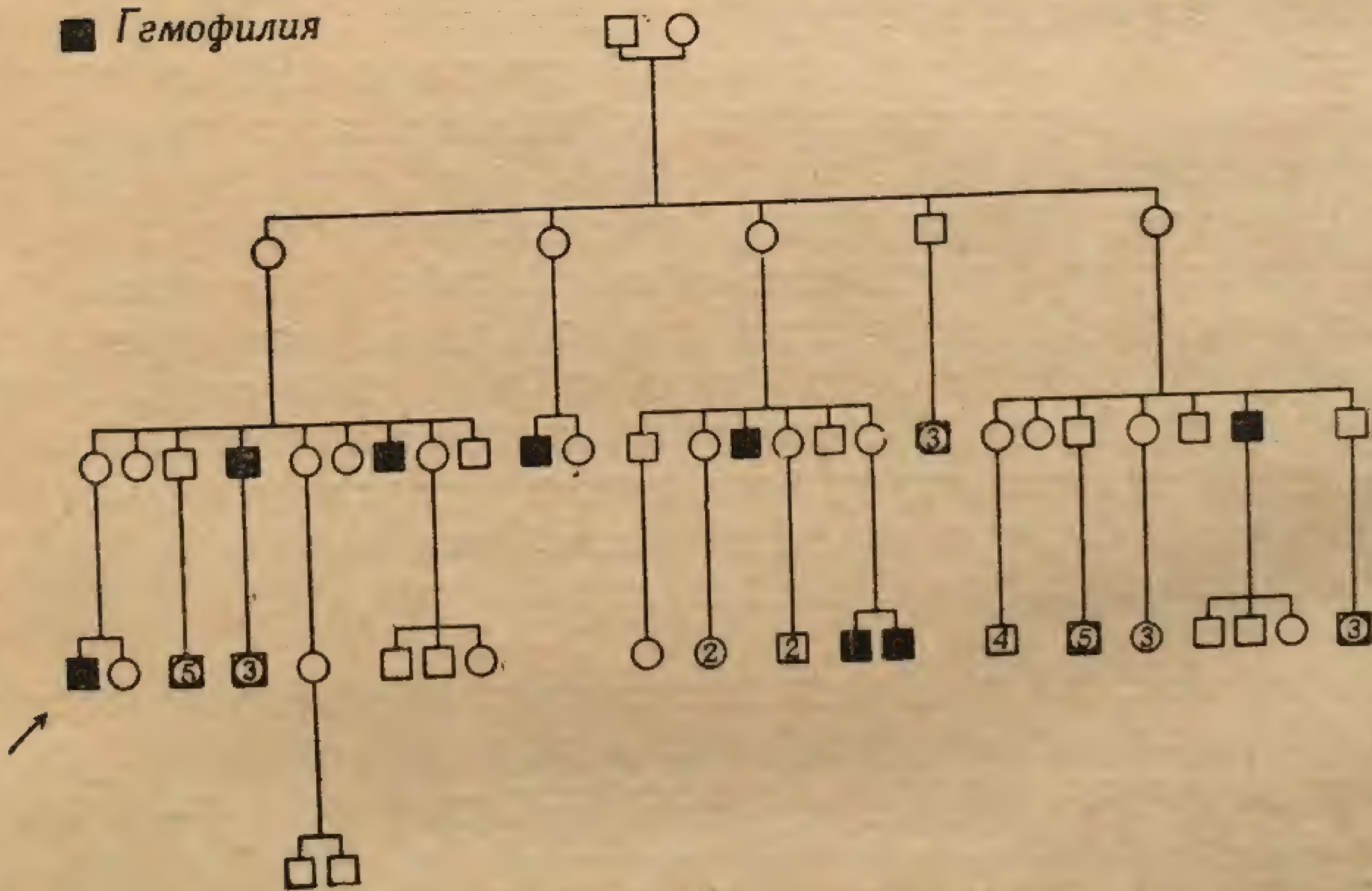
Гаметы
Поколение II

Взрослые
Поколение III



Ф и г. 21. Схематическое изображение рецессивного сцепленного с полом наследования.

■ Гемофилия



Ф и г. 22. Родословная семьи с гемофилией.

это цветная слепота, простой ихтиоз (рыбья кожа), anhidrotic ectodermal dysplasia (отсутствие потовых желез) и выпячивание роговицы (ненормальное увеличение роговицы). У человека по сравнению с другими млекопитающими доля наследственных признаков, сцепленных с полом, кажется непропорционально большой. Частое распознавание сцепленных с полом признаков у человека объясняется, возможно, их необычным поведением, позволяющим сравнительно легко выявлять их. Однако можно думать, что сцепленные с полом признаки и в самом деле встречаются у человека чаще, чем у многих других млекопитающих. Так, несмотря на огромную работу, сделанную по генетике домово́й мыши, у этого животного до настоящего момента обнаружено лишь три несомненно и два предположительно сцепленных с полом признака [4, 6]. Только по одному сцепленному с полом признаку известно у кошек (желтая окраска) и у собак (гемофилия).

3. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью рецессивным редко встречающимся частично сцепленным с полом геном. В гл. VI мы рассмотрели тип наследования, которого следует ожидать для доминантного гена, расположенного в гомологичном сегменте X- и Y-хромосом. Установить, что признак обусловлен частично сцепленным с полом рецессивным геном, несколько труднее. Необходимые для этого критерии сходны с критериями для случая сцепленного с полом рецессива, но отличаются от них в некоторых существенных отношениях. Так, при этом типе наследования соблюдаются все четыре условия, перечисленные для аутосомных рецессивов, но с добавлением еще трех: 1) признаки, обусловленные такими генами, имеют тенденцию проявляться в какой-либо семье лишь у лиц одного пола; 2) при отсутствии кроссинговера пол пораженного индивидуума сходен с полом того из родителей отца, от которого унаследован ген; 3) в тех случаях, когда признак появляется у потомка, родившегося от брака между родственниками, особи женского пола бывают поражены чаще, чем особи мужского, так как последние могут появиться лишь в результате кроссинговера.

Разбор фиг. 23 и 24 покажет правильность этих рассуждений¹. Что касается второго положения, то очевидно, что мы обычно не знаем, от кого перешел ген — от дедушки или бабушки со стороны отца. Однако имеются два обстоятельства, на основании которых мы можем с достаточной уверенностью судить о том, кто из родителей отца был носителем данного

¹ Читателю, незнакомому с вопросами сцепления и кроссинговера, целесообразно отложить чтение этого раздела или разбор фиг. 23 и 24 до тех пор, пока он не прочтает гл. X.

гена: 1) с
стороны об
детей, то

Б



Фиг. 23.

А. При отсу
с полом ре
ской сторон
с полом ре
обладают по
нистой линии

получен от ба
ник имелся со
сен дедушкой
изошел больш
жить, что роди
общего предка
подобно, чем
родственн

гена: 1) если кто-либо из родственников отца с материнской стороны обнаруживает тот же дефект, который имеется у его детей, то можно с большой долей уверенности считать, что ген

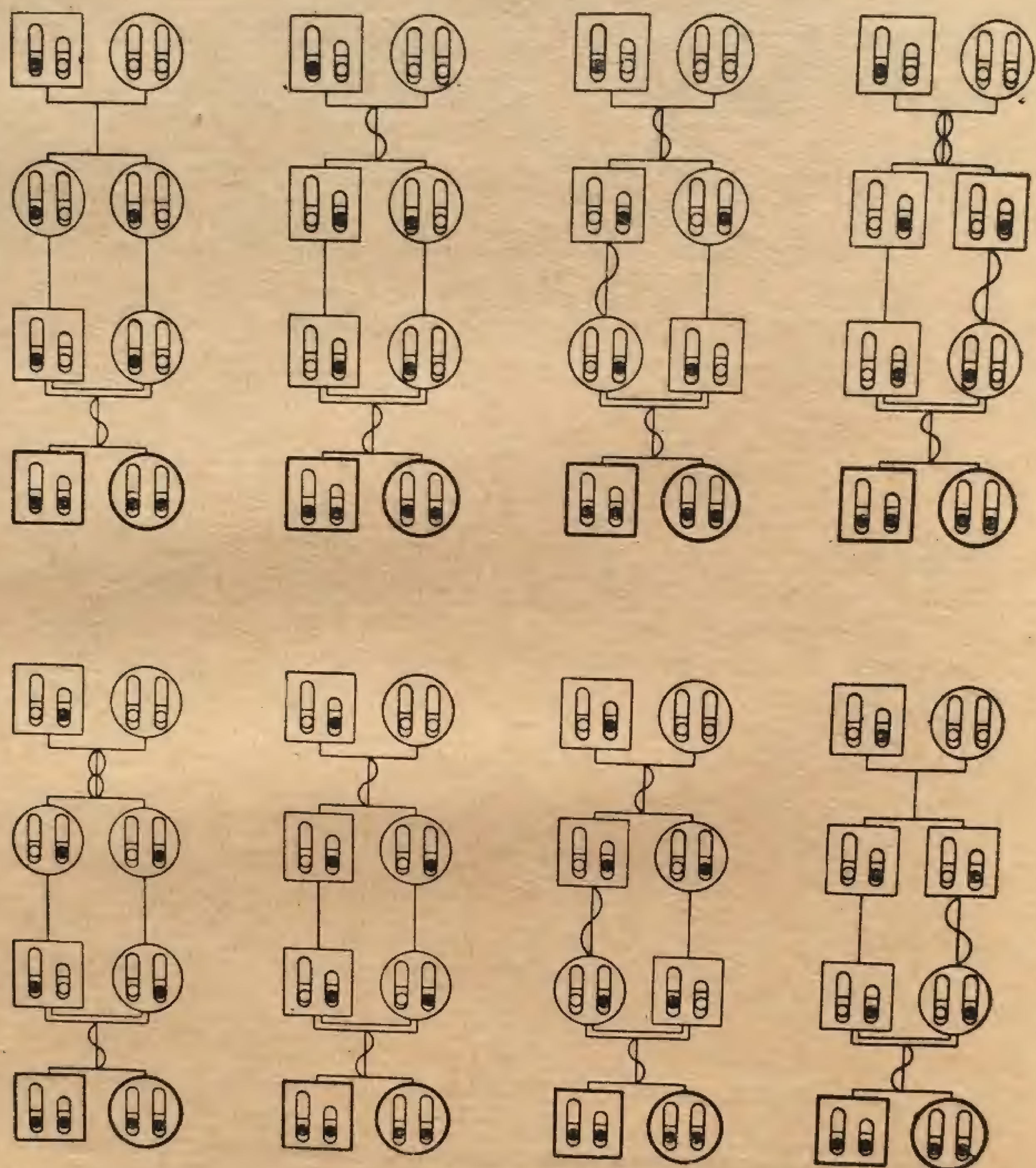


Фиг. 23. Схемы, иллюстрирующие два положения, выдвинутые в тексте.

А. При отсутствии кроссинговера пол потомка, несущего частично сцепленный с полом рецессивный признак, будет таким же, как пол того предка с отцовской стороны, от которого передан ему ген. Б. При частично сцепленном с полом рецессивном наследовании среди потомства родственных браков преобладают пораженные женщины. На схеме места кроссинговера отмечены волнистой линией, под которой изображен фенотип, возникший в результате кроссинговера.

получен от бабушки со стороны отца; если же такой родственник имелся со стороны дедушки, то, следовательно, ген привнесен дедушкой со стороны отца; 2) если брак, от которого произошел больной ребенок, родственник, то разумно предположить, что родители получили ген, обуславливающий болезнь, от общего предка. Такое предположение, несомненно, более правдоподобно, чем то, что они получили гены от предков, не связанных родственными отношениями. Следовательно, если родослов-

ная содержит в себе сведения о родственных узлах между мужем и женой, то можно установить с большой долей достоверности, от какого из своих родителей супруг получил ген, вызывающий



Фиг. 24. Дополнительная иллюстрация положения, что при появлении частично сцепленного с полом рецессивного признака у потомков родственного брака среди пораженных особей преобладают женщины.

Здесь также кроссинговер отмечен волнистой линией, под которой изображен фенотип, возникший в результате кроссинговера.

заболевание. Путем сопоставления таких браков между родственниками можно обнаружить, сходен ли пораженный потомок по своему полу с передатчиком — дедушкой или бабушкой с отцовской стороны.

На фиг. 23, Б рассмотрен случай, в котором ген введен через предка женского пола, общего для двоюродных сибсов. Пораже-

ние у потомка от брака двоюродных сибсов может произойти в результате либо сочетания генов, имеющих общее происхождение, либо случайного сочетания одинаковых генов, но не происходящих из одного источника. Если имеет место последнее, то тогда пол, наиболее часто оказывающийся носителем признака, зависит исключительно от того из родителей отца, от которого один из генов был передан (фиг. 23, А). Если, с другой стороны, поражение особи обусловлено сочетанием генов, имеющих общее происхождение, то среди всех браков между двоюродными сибсами следует ожидать преобладания пораженных женщин. Заметим, например, что в тех случаях, когда двоюродные сибсы являются потомками родных сестер, оба двоюродных сибса могут быть гетерозиготами, причем для этого не требуется кроссинговера между X- и Y-хромосомами (см. фиг. 23, Б, I). Нет необходимости в кроссинговере и для появления при таком браке пораженной особи женского пола, однако для того, чтобы родились пораженные особи мужского пола, необходим кроссинговер с переходом гена от X- к Y-хромосоме у отца. Подобным же образом, если двоюродные сибсы являются потомками родных братьев (см. фиг. 23, Б, IV), то хотя оба брата могут быть гетерозиготами и в отсутствие кроссинговера, однако для того, чтобы они могли непосредственно передать ген своим сыновьям, необходим кроссинговер, так как отец передает своим сыновьям только Y-хромосому. Следовательно, в этом случае, если оба двоюродных сибса гетерозиготны по данному гену, должен был произойти по крайней мере один кроссинговер; иными словами, один из двоюродных сибсов должен быть некроссовером, а другой (в таком случае — всегда представитель мужского пола) — кроссовером. При таком браке пораженные особи мужского пола будут рождаться без дальнейшего кроссинговера; но для того, чтобы получились пораженные женщины, требуется еще один кроссинговер у отца. Рассматривая схему в целом, можно видеть, что если ген вносится предком женского пола, общим для двоюродных сибсов, то между двоюродными сибсами возможны браки лишь четырех типов, причем эти четыре типа зависят от того, являются ли двоюродные сибсы потомками сестер, братьев или же сестры и брата. Если мы проанализируем каждый из этих браков в отдельности, так, как это показано выше, то мы заметим, что ни в одном случае не могут появиться пораженные особи мужского пола, если между пораженным мужчиной и общим предком не вклинился кроссинговер; между тем пораженные женщины могут возникать без кроссинговера в двух из четырех типичных браков, а именно: в тех случаях, когда двоюродные сибсы являются потомками сестер или когда обстоятельства складываются так, как показано в браке, изображенном на фиг. 23, Б, III. При многочисленном населении и

свободном скрещивании мы можем считать, что эти четыре типа браков встречаются с одинаковой частотой¹. Кроме того, следует ожидать, что в пределах одной семьи некроссоверные фенотипы будут встречаться чаще, чем кроссоверные. Следовательно, поскольку пораженные мужчины либо сами являются кроссоверами, либо являются потомками кроссоверных особей, мы должны ожидать, что больные мужчины будут встречаться реже, чем больные женщины, если ген, производные которого сочетаются у больного индивидуума, внесен предком женского пола, общим для родителей больного.

В случаях, разобранных на фиг. 24, ген вносится предком мужского пола, общим для двоюродных сибсов. Это положение отличается от разбиравшегося на фиг. 23, Б в том, что здесь возможны браки 8 различных типов в зависимости от того, являются ли двоюродные сибсы потомками братьев, сестер или брата с сестрой и вводится ли ген через посредство X- или Y-хромосомы общего предка мужского пола. Если проанализировать эти 8 скрещиваний таким же образом, как это было сделано на фиг. 23, Б, то мы заметим, что только в одном случае пораженный потомок может возникнуть без того, чтобы между пораженным лицом и общим предком вклинился кроссинговер. Это тот случай, когда ген внесен через X-хромосому предка мужского пола и когда двоюродные сибсы представляют собой потомков двух сестер. Мы видим, что в этом единственном случае пораженные особи, возникающие без вмешательства кроссинговера, являются особями женского пола. Далее мы замечаем по отношению ко всем бракам, что в тех случаях, когда число кроссинговеров, вклинивающихся между пораженным лицом и общим предком, четное, т. е. равно 0, 2 и т. д., то пораженное лицо всегда оказывается женщиной; тогда как при нечетном числе кроссинговеров, т. е. 1, 3 и т. д., пораженное лицо всегда мужского пола. Если теперь мы рассмотрим совместно случаи, когда ген вносится через предка-женщину или через предка-мужчину, то мы увидим, что при случайном скрещивании возможны 16 равновероятных браков между двоюродными сибсами (так как каждый из четырех браков в случае, показанном на фиг. 23, Б, может произойти двумя способами, соответствующими двум разным X-хромосомам женщины). Из этих 16 равновероятных браков 5 могут привести к появлению пораженных женщин в отсутствие кроссинговера, тогда как ни один

¹ С этим утверждением авторов нельзя согласиться, так как браки типов II и IV менее вероятны, поскольку образованию партнеров мужского пола должен предшествовать кроссинговер. Это тем не менее не сказывается на прева-лировании женщин среди больных, но даже, наоборот, несколько усиливает его, потому что это те браки, в которых для поражения женщин необходим кроссинговер — прим. перев.

поражен
чтобы на
один кр
совокуп
изошли п
обладани
преоблад
внесен од
Среди
рактерна
ными и ч
ксероде
ретинит
наследств
гию и бол
те случаи
пленного
для различ
ренностью
ной частот
при исслед
ности соот
и женщин,
мыми.

4. Крите
полностью
Если призна
цессивным
розигозные
лицами, из
здоров, не
вина детей
носителями
рое мы имел
нантным ген
родословных
Имеются
данных по де
ный признак
доминантным
дающемуся п
дования и в
чаем с соот
было отмечен
проявляется.

пораженный болезнью мужчина не может произойти без того, чтобы на пути, по которому следует ген, не произошел хотя бы один кроссинговер. Поэтому ясно, что при рассмотрении всей совокупности родословных родственных браков, от которых произошли пораженные потомки, мы найдем среди последних преобладание женщин. Ясно также, что в большинстве случаев это преобладание возникает от таких браков, в которых ген был внесен одним предком-женщиной.

Среди изученных разными исследователями признаков, характер наследования которых дает повод считать их рецессивными и частично сцепленными с полом, назовем пигментную ксеродерму, общую цветовую слепоту, рецессивный пигментный ретинит (в некоторых родословных), буллёзный эпидермолиз, наследственный геморрагический диатез, спастическую параплегию и болезнь Огучи. Учитывая, каким образом «отбирались» те случаи, которые по виду казались примерами частично сцепленного с полом наследования, из общей массы родословных для различных заболеваний, трудно сейчас с догматической уверенностью сказать что-либо о распространенности и относительной частоте этих случаев. Более того, Маклин [11, 12] выявил при исследовании пигментной ксеродермы некоторые особенности соотношения полов и относительной численности мужчин и женщин, пораженных болезнью, которые остаются необъяснимыми.

4. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью рецессивным часто встречающимся аутосомным геном. Если признак обусловлен часто встречающимся аутосомным рецессивным геном, то в популяции часто будут встречаться гетерозиготные носители гена. Таким образом, среди браков между лицами, из которых один обладает данным признаком, а другой здоров, нередко будут встречаться браки типа $aa \times Aa$. Половина детей от таких браков будет aa , являясь, следовательно, носителями признака. Конечно, это то самое соотношение, которое мы имели бы, если признак был бы вызван полностью доминантным геном, — обстоятельство, которое при небольшом числе родословных может привести к ошибкам.

Имеются три критерия, пользуясь которыми мы на основании данных по двум поколениям можем решить, обусловлен ли данный признак часто встречающимся рецессивным геном или же доминантным геном. 1) В противоположность положению, создающемуся при доминантности, мы в случае рецессивного наследования и в потомстве браков между здоровыми людьми встречаемся с соотношением 1 больной на 3 здоровых. Однако, как было отмечено в гл. VI, доминантный ген не всегда регулярно проявляется. В таких случаях пораженный индивидуум может

также произойти от брака между двумя внешне здоровыми лицами. 2) Если признак обусловлен рецессивным геном, дети от брака между двумя больными людьми всегда будут поражены той же болезнью, тогда как при доминантном наследовании дело обстоит иначе. 3) Наконец, если мы предполагаем, что признак вызывается рецессивным геном, зная частоту признака, можно всегда вычислить, какая часть браков между больными и здоровыми принадлежит к типу $aa \times Aa$ и какая часть — к типу $aa \times AA$, причем из этих двух типов только первый дает пораженных детей. Имея некоторое множество таких браков, мы можем проверить, согласуется ли результат с гипотезой. Эта задача будет рассмотрена в гл. XIII.

5. Критерии наследования признака, обусловленного одним полностью рецессивным часто встречающимся сцепленным с полом геном. Если признак обусловлен частым сцепленным с полом рецессивным геном, то мы можем иногда встретить пораженных женщин, и, конечно, значительное число женщин, кажущихся здоровыми, будет гетерозиготно по этому гену. Многие браки между больными мужчинами и кажущимися здоровыми женщинами в действительности будут относиться к типу $aY \times Aa$, и в таком случае больные отцы будут иметь больных сыновей. Напомним, что этого не бывает в тех случаях, когда ген редок (ср. гл. VII, п. 2). Все же имеются два обстоятельства, которые можно использовать для установления того, что наследование происходит по типу частого сцепленного с полом рецессивного наследования, а именно: отцы больных женщин *всегда* поражены данной болезнью и все сыновья больных женщин также поражены независимо от генотипа отца.

6. Политипия наследования. Антропогенетик нередко сталкивается с тем фактом, что одна и та же или кажущаяся одной и той же наследственная болезнь наследуется по-разному. Одним из таких примеров служит хороидоретинальная дегенерация. Хороидоретинальная дегенерация — это общее название для пигментного ретинита и родственных ему болезней, характеризующихся дегенерацией сосудистой и сетчатой оболочек глаза, происходящей вследствие атрофии и пигментной инфильтрации. Хороидоретинальная дегенерация клинически проявляется в различных формах и, как и следует ожидать, наследуется по-разному. В большинстве случаев хороидоретинальная дегенерация наследуется как простой аутосомный рецессив (см. фиг. 20); однако описаны случаи, когда эта болезнь наследуется как аутосомный доминант, как сцепленный с полом рецессив, как частично сцепленный с полом доминант и, наконец, как частично сцепленный с полом рецессив. Наиболее правдоподобное объясне-

ние этого как
что мы имеем
неразличимым
обусловлено о
наследуется ка
ность того, что
нами. Наприме
генов, которые
ных круговых
обычно, хотя и
некоторых из
наличием доба
большинство эт
вызывает ника
ловека лишь в
жду такими ген
блеме рассматр

7. Зависимос
течения заболе
проявляется ли
следуется по-ра
как правило, и
возрасте, чем п
с полом рецесси
в более зрелом
следовании [10].
положение.

Зависимость

Заболева

Перонеальная атроф
Атаксия Фридрейха
Сластическая атаксия

Для этого фа
дающих друг с д
Первое состоя
ген передается
6 Зак. 3229. Дж. 1

ние этого как бы запутанного поведения генов состоит в том, что мы имеем здесь дело с несколькими различными, но все же неразличимыми клиническими явлениями, каждое из которых обусловлено особым геном. Даже в тех случаях, когда болезнь наследуется как рецессивный признак, все же остается возможность того, что она в разных случаях обусловлена разными генами. Например, у мышей известно 11 различных рецессивных генов, которые проявляются в треморе головы и в беспорядочных круговых движениях, называемых «вальсированием», что обычно, хотя и не всегда, сопровождается глухотой. Действие некоторых из этих генов можно отличить от действия других наличием добавочных дефектов, таких, как синдактилия; но большинство этих генов, находясь в гомозиготном состоянии, не вызывает никаких фенотипических различий у мышей [7]. У человека лишь в редких случаях удастся провести различие между такими генами. Один из возможных подступов к этой проблеме рассмотрен ниже.

7. Зависимость между типом наследования и характером течения заболевания. В тех случаях, когда болезнь, которая проявляется лишь спустя некоторое время после рождения, наследуется по-разному, при доминантном типе наследования она, как правило, имеет тенденцию проявляться в более позднем возрасте, чем при рецессивном наследовании. При сцепленном с полом рецессивном наследовании болезнь обычно проявляется в более зрелом возрасте, чем при аутосомном, рецессивном наследовании [10]. Табл. 4 содержит данные, иллюстрирующие это положение.

Таблица 4

Зависимость между возрастом проявления наследственного заболевания и типом наследования

Заболевания	Возраст проявления (средний \pm квадратическая ошибка) при наследовании		
	доминантном	аутосомно-рецессивном	сцепленном с полом рецессивном
Перонеальная атрофия [1]	18,95 \pm 0,62	10,93 \pm 0,71	15,90 \pm 0,75
Атаксия Фридрейха [2]	20,42 \pm 1,51	11,75 \pm 0,35	—
Спастическая атаксия [2]	36,25 \pm 1,41	14,72 \pm 1,16	—

Для этого факта обычно предлагают два частично совпадающих друг с другом объяснения.

Первое состоит в следующем. В то время как рецессивный ген передается из поколения в поколение гетерозиготами,

кажущимися здоровыми или здоровыми на самом деле, непрерывность доминантного гена обеспечивается его передачей больным субъектом. При этом, естественно, сохраняются те доминантные гены, которые проявляются в достаточно позднем возрасте, чтобы больной успел оставить потомство до проявления болезни. В основе второго «объяснения» лежит гипотеза, что в тех случаях, когда ген воздействует на какой-либо физиологический процесс, естественно ожидать, что при наличии двух генов гибель организма произойдет раньше, чем при наличии лишь одного гена.

Следует также подчеркнуть, что если наследственная болезнь имеет тенденцию проявляться в разном возрасте, замечается тенденция к проявлению болезни у членов одной и той же семьи в одинаковом возрасте. Иными словами, имеется внутрисемейная корреляция в отношении возраста проявления заболевания. Это ясно видно из табл. 5, построенной на данных, собранных Бэл [2].

Таблица 5

Корреляция возрастов проявления некоторых наследственных заболеваний между парами сибсов [1]

Болезнь	Тип наследования	Число случаев	Коэффициент корреляции
Атаксия Фридрейха	Доминантный	144	0,925
	Рецессивный	500	0,694
Спастическая атаксия	Доминантный	198	0,812
	Рецессивный	164	0,845
Перонеальная атрофия	Доминантный	164	0,803
	Рецессивный	108	0,840

Сходство между сибсами в отношении возраста проявления заболевания, по-видимому, одинаково сильно как при доминантном, так и при рецессивном наследовании заболевания. Такие корреляции могут объясняться существованием генетических и средовых модифицирующих факторов, оказывающих влияние на возраст проявления заболевания. Иначе говоря, в некоторых семьях случайно встречаются факторы, способствующие отсрочке проявления болезни, тогда как в других семьях могут оказаться такие модифицирующие факторы, которые ускоряют сроки ее проявления. Если это объяснение правильно, то следует ожидать, что у сибсов будет наблюдаться более тесная корреляция в возрасте проявления болезни, чем у особей, не состоящих в таком близком родстве, как, например, двоюродные сибсы, потому что чем теснее родство, тем больше вероятность

того, что об-
скими модифи-
к трем доми-
имеются и
болезнью дво-
обнаруживаю

Коэффициент
категориях

Взаим

Пары родных сиб-
Пары двоюродных

8. Соотноше-
тельно важной
ственностью, пр-
бей, гетерозигот-
готных по тому
от брака двух
ляющиеся носит-
вят дети, гомоз-
отношение — 2
стоту этих двух
частота этих ген-
задачи, основанн-
временно предл-
Харди [9] и нем-
к следующему.
Пусть A и a
особей AA, Aa и
того, допустим, ч-
нию в брак с себ-
пов особей доста-
было рассматрив-
также, что особи
среди трех генот-
плодовиты. И так

того, что оба индивидуума обладают одинаковыми генетическими модификаторами. Табл. 6 содержит данные, относящиеся к трем доминантно наследуемым болезням, среди которых имеются и соответственные данные, касающиеся пораженных болезнью двоюродных сибсов. Во всех случаях родные сибсы обнаруживают больше сходства, чем двоюродные.

Таблица 6

Коэффициент корреляции возраста проявления болезни в двух категориях родственников для трех доминантных болезней [1]

Взаимоотношения	Миотоническая дистрофия		Гэнтингтоновская хорея		Мышечная дистрофия (доминантный тип)	
	число пар	корреляция	число пар	корреляция	число пар	корреляция
Пары родных сибсов	270	0,659	442	0,465	240	0,807
Пары двоюродных сибсов	210	0,365	464	0,223	134	0,696

8. Соотношение числа гетерозигот и гомозигот. Исключительно важной проблемой, связанной с рецессивной наследственностью, представляется определение отношения числа особей, гетерозиготных по данному гену, к числу особей, гомозиготных по тому же гену. Можно ожидать, что 50% потомства от брака двух гетерозигот составят здоровые дети, хотя и являющиеся носителями рецессивного гена, тогда как 25% составят дети, гомозиготные по этому гену. Правильно ли это соотношение — 2 гетерозиготы на 1 гомозиготу — отражает частоту этих двух генотипов в популяции? Иначе говоря, какова частота этих генотипов в смешанном населении? Решение этой задачи, основанное на некоторых допущениях, было почти одновременно предложено в 1908 г. английским математиком Харди [9] и немецким врачом Вейнбергом [14]. Оно сводится к следующему.

Пусть A и a — пара аллелей и в данном поколении числа особей AA , Aa и aa относятся друг к другу как $u : 2v : 1$. Кроме того, допустим, что нет тенденции к предпочтительному вступлению в брак с себе подобными и что численность различных типов особей достаточно велика, чтобы брак любого типа можно было рассматривать как случайное событие. Предположим также, что особи того и другого пола равномерно распределены среди трех генотипов и что все возможные браки одинаково плодотворны. Итак, поскольку вступление в брак — событие

случайное, все типы браков будут иметь место и притом с частотой, пропорциональной числу особей, участвующих в браке каждого типа. Тогда в следующем поколении соотношение между

Таблица 7

Соотношение частоты различных генотипов

Генотипы	AA (<i>u</i>)	Aa (2 <i>v</i>)	aa (1)
AA (<i>u</i>)	u^2	$2uv$	u
Aa (2 <i>v</i>)	$2uv$	$4v^2$	$2v$
aa (1)	u	$2v$	1

числом особей различных генотипов можно легко определить по табл. 7.

Как видно из табл. 7, частота браков $AA \times AA$ равна u^2 , причем, поскольку все дети от таких браков могут быть только AA, то данный брак даст для следующего поколения особей AA в числе u^2 ; точно так же мы замечаем, что численность браков $AA \times Aa$ равна $2uv$ и, поскольку в потомстве от такого брака рождаются в равном числе особи AA и Aa, то в следующем поколении будет uv особей типа AA и

uv — типа Aa. Если путем аналогичных рассуждений мы попытаемся определить соотношение различных генотипов в потомстве от браков всех типов, то окажется, что оно соответствует соотношению $AA : Aa : aa$, где

$$AA \text{ равно } u^2 + 2uv + v^2 = (u + v)^2;$$

$$Aa \text{ равно } 2uv + 2u + 2v + 2v^2 = 2(u + v)(v + 1);$$

$$aa \text{ равно } v^2 + 2v + 1 = (v + 1)^2.$$

Интересно установить, при каких условиях это распределение будет соответствовать тому, что было в предыдущем поколении и что будет в следующем. Оказывается, для этого необходимо, чтобы численность особей AA и aa, родившихся от браков $Aa \times Aa$, была равна числу особей Aa, родившихся от браков $AA \times aa$, ибо от всех остальных браков рождаются дети, генотипически одинаковые с одним или обоими родителями и в числе, равном числу этих родителей. Если исходные предположения осуществляются и в последующем поколении, то численность особей типов AA и aa, родившихся в браках $Aa \times Aa$, будет относиться к числу особей типа Aa, родившихся в браках $AA \times aa$, как

$$\frac{1}{2} [4(u + v)^2(v + 1)^2] : 2(u + v)^2(v + 1)^2,$$

и это поколение в точности повторит предыдущее. Следовательно, если начальные условия выполнены, то устанавливается устойчивое распределение численностей особей AA, Aa и aa в поколении, следующем за свободным скрещиванием, независимо от того, как были распределены эти особи в поколении, предшествующем свободному скрещиванию. Это положение носит название «закона Харди — Вейнберга».

Если воспользоваться символикой частоты генотипов, то закон Харди — Вейнберга утверждает, что если p — частота гена A , а $q = 1 - p$ — частота в популяции его аллеля, то частоты генотипов относятся друг к другу как

$$p^2 (AA) : 2pq (Aa) : q^2 (aa) \quad (\text{VII.8.1})$$

и, кроме того,

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1. \quad (\text{VII.8.2})$$

Применения закона Харди — Вейнберга к проблемам, возникающим в генетике человека, многочисленны и разнообразны. Здесь мы отметим лишь, как можно им воспользоваться при определении отношения чисел особей, гетерозиготных по рецессивному гену, к числу особей, гомозиготных по тому же гену. Если известно, что частота рецессивного гена равна q , то, согласно закону Харди — Вейнберга, частота гетерозигот и рецессивных гомозигот равна соответственно $2pq$ и q^2 , т. е. Aa относится к aa как $2pq : q^2$. Предположим, например, что рецессивный ген имеет частоту q , равную 0,10, тогда $p = 1 - q = 0,90$, $q^2 = 0,01$ и $2pq = 0,18$. Отношение гетерозигот к гомозиготам в данном случае составляет 18 : 1. В табл. 8 приведены относительные численности гомозигот и гетерозигот при различной частоте рецессивного гена.

Таблица 8

Относительная численность гомозиготных и гетерозиготных особей для рецессивного гена при разной исходной частоте гена [13]

Частота гена, %	50	10	3,16	1,41	1,0	0,707	0,316	0,10
Частота гомозигот, %	25	1	0,1	0,02	0,01	0,005	0,001	0,0001
Частота гетерозигот, %	50	18	6,12	2,79	1,98	1,40	0,63	0,20
Число гетерозиготных особей на одну гомозиготную	2	18	61	140	198	281	630	2000

Поскольку данные о частоте рецессивных генов основаны на допущении, что условия равновесия, согласно закону Харди — Вейнберга, выполнены, то не лишне еще раз повторить эти условия. Они состоят в том, что: 1) нет тенденции к тому, чтобы лица с определенными генотипами предпочтительно вступали в брак с себе подобными, т. е. вступление в брак предполагается случайным и допускается, что все браки одинаково плодотворны; 2) ни одна из гетерозигот не подвергается ни положительному, ни отрицательному отбору; 3) гены устойчивы (т. е. мутации отсутствуют, см. гл. XI); 4) поколения не перекрываются во времени; 5) численность популяции неопределенно велика. Очевидно, что ни в одной конкретной человеческой

популяции ни одно из этих условий, а тем более — все пять сразу не могут быть выполнены; однако во многих случаях расчеты по закону Харди — Вейнберга настолько близки к реальной действительности, что он вполне применим для оценки частоты генов, обуславливающих некоторые наследственные болезни.

9. Значение родственных браков для рецессивного наследования. Уже давно было замечено, что особи, пораженные редкими, рецессивно наследуемыми патологическими признаками, часто происходят от браков между родственниками (табл. 9). Рассмотрим причины этого явления. Мы начнем с определения трех понятий, а именно: *родства, коэффициента родства и коэффициента инбридинга.*

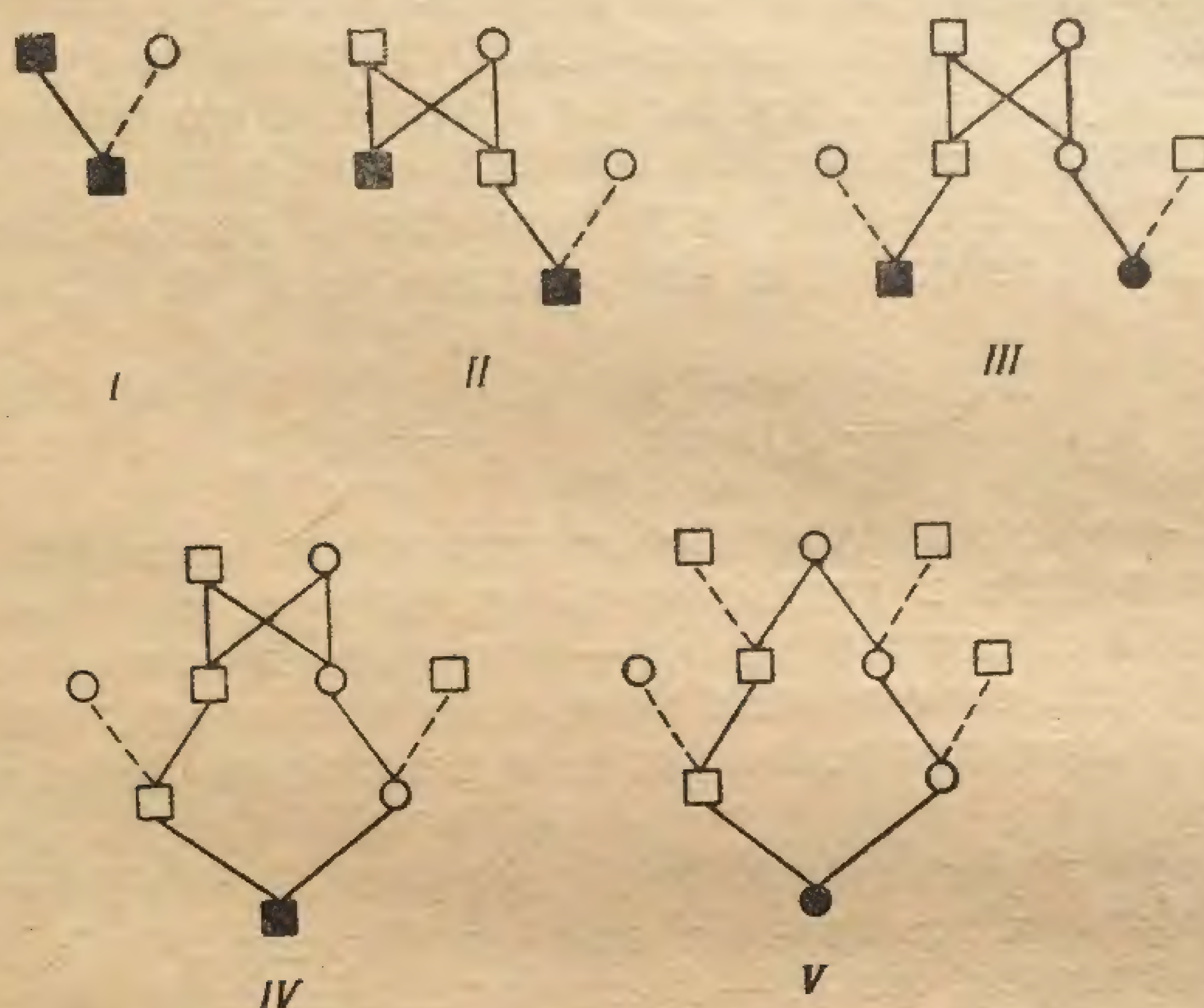
Таблица 9

Родственные отношения между родителями людей, страдающих некоторыми рецессивно наследуемыми болезнями

Признак	Частота браков между двоюродными сибсами (среди больных этой болезнью)	Приблизительная частота браков между двоюродными сибсами (среди всего населения)
Альбинизм		
Кавказцы	0,18—0,24	0,01
Японцы	0,37—0,59	0,06
Детский амавротический идиотизм		
Кавказцы	0,27—0,53	0,01
Японцы	0,55—0,85	0,06
Врожденный ихтиоз		
Кавказцы	0,30—0,40	0,01
Японцы	0,67—0,93	0,06
Врожденная полная цветовая слепота		
Кавказцы	0,11—0,21	0,01
Японцы	0,39—0,51	0,06
Пигментная ксеродерма		
Кавказцы	0,20—0,26	0,01
Японцы	0,37—0,43	0,06

Двух индивидуумов в популяции мы будем называть родственниками, если они имеют одного или нескольких общих предков. Брак между такими двумя особями называется *родственным браком*. Коэффициент родства двух лиц, скажем А

и B , — это вероятность того, что A и B в данном локусе обладают идентичными генами, идентичными в том смысле, что когда-то в прошлом оба эти гена произошли от одного и того же гена. Обозначим коэффициент родства между A и B символом r_{AB} .



Фиг. 25. „Коэффициент родства“ для трех простых родственных связей (I—III) и коэффициент инбридинга для двух случаев, когда потомок происходит от двоюродных сибсов (IV—V).

Индивидуумы, для которых следует установить коэффициенты родства или инбридинга, отмечены черными квадратами и кружками. Пути наследования, учитываемые при вычислении этих коэффициентов, показаны сплошными линиями. I — отец и сын, $r = \frac{1}{2}$; II — дядя и племянник, $r = \left(\frac{1}{2}\right)^3 + \left(\frac{1}{2}\right)^3 = \frac{1}{4}$; III — двоюродные сибсы, $r = \left(\frac{1}{2}\right)^4 + \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1}{8}$; IV — потомки двоюродных сибсов, $r = \left(\frac{1}{2}\right)^5 + \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{16}$; V — потомки полудвоюродных сибсов, $r = \left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32}$.

Численно r_{AB} можно считать равным $\frac{1}{2}$ в степени, соответствующей числу звеньев в той цепи наследственных поколений, которая связывает обоих родственников с их общим предком (или общими предками), причем суммируются все возможные различные пути. Несколько простых примеров этого метода расчета r_{AB} показано на фиг. 25, I—III. Ясно, что если A и B не связаны родством, то $r_{AB} = 0$, а если A и B имеют хотя бы одного общего предка, то $r_{AB} \neq 0$.

Коэффициент инбридинга для какого-нибудь индивидуума C , который мы обозначим через F , мы определяем как вероятность того, что этот индивидуум C будет иметь в данном локусе два гена, происхождение которых идентично. Мы можем и по-иному представить себе F , а именно как вероятность того, что два гена в данном локусе *не являются независимыми* по своему происхождению. Так как последнее может произойти только в том случае, если у каждого из родителей C было по одному из этих генов, то отсюда следует, что $F_C = 0$, если родители C не связаны родством, и $F_C \neq 0$, если родители C имели хотя бы одного общего предка. Численное значение F можно найти по формуле

$$F_C = \sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n+n'+1} (1 + F_Z), \quad (\text{VII.9.1})$$

где n и n' — число поколений в наследственных линиях, идущих от общего предка к родителям C , суммируют по всем сочетаниям путей наследования и F_Z — коэффициент инбридинга для общего предка, если он сам произошел в процессе инбридинга. Если общий предок произошел не в результате инбридинга, то

$F_Z = 0$ и тогда F_C просто равно $\sum \left(\frac{1}{2}\right)^{n+n'+1}$. Несколько простых примеров на это правило дано на фиг. 25, IV—V. Из определения F следует, что $(1 - F)$ представляет собой вероятность того, что C не обладает идентичными по своему происхождению генами в исследуемом локусе. Другими словами, $(1 - F)$ — это вероятность того, что в данном локусе оба гена независимы один от другого в вероятностном смысле. Гены могут быть сходными и различными, но если нам известен один из них, это не проливает света на другой. Читатель может проверить сам, что коэффициент инбридинга для какой-либо особи равен лишь половине коэффициента родства между родителями этой особи.

Обратимся теперь к действию инбридинга на выявление рецессивных признаков. Если данный рецессивный ген встречается в популяции со свободным скрещиванием с частотой q , то вероятность возникновения пораженного болезнью индивидуума равна q^2 . Эти пораженные болезнью особи произойдут как от браков между родственниками, так и от браков между людьми, не связанными родством. В случае браков между родственниками мы полагаем, что пораженный болезнью индивидуум может произойти: 1) от случайной встречи сходных, но не имеющих общего происхождения генов или же 2) от встречи генов, имеющих общее происхождение. Вероятность обоих этих событий легко вычислить. В первом случае вероятность того, что два гена в определенном локусе какого-либо индивидуума, родившегося от брака между родственниками, окажутся независи-

мыми, рав
два гена
ным дейст
возникно
ностей (1
брака меж
относится
следует, ч
в браках
вления обо

В особ

мечаем, чт
женных бо
сами равна

Следует
ственникам
сивные гом
то $Fp + (1$
ждают до
стога гетер
стот гомози
от браков
 $2(1 - F)pq$
между родс
явления гом
ния гетероз

1. Bell J., On Inher., 4
2. Bell J., On
3. Bell J., Du
4. Falconer D. 664 (195
5. Falls H. F. Tr. Am.
6. Garber E. 116, 89
7. Grüneberg 1947.

мыми, равна $(1 - F)$. Следовательно, вероятность того, что эти два гена имеют независимое происхождение, но обладают сходным действием, равна $(1 - F)q^2$. Во втором случае вероятность возникновения пораженной особи равна произведению вероятностей (1) того, что идентичные гены соединятся в потомке от брака между родственниками, и (2) того, что эти гены будут относиться к рассматриваемому типу, т. е. равна Fq . Отсюда следует, что частота рождения пораженных болезнью особей в браках между родственниками равна сумме частот осуществления обоих вышеупомянутых событий, т. е.

$$Fq + (1 - F)q^2. \quad (\text{VII.9.2})$$

В особом случае брака между двоюродными сибсами мы замечаем, что $F = \frac{1}{16}$. Следовательно, частота появления пораженных болезнью особей в браках между двоюродными сибсами равна

$$(1/16)q + (15/16)q^2.$$

Следует отметить еще одно следствие от браков между родственниками. Если $Fq + (1 - F)q^2$ — частота, с которой рецессивные гомозиготы возникают от браков между родственниками, то $Fp + (1 - F)p^2$ — та частота, с которой такие браки порождают доминантных гомозигот. Кроме того, поскольку частота гетерозигот равна разности между единицей и суммой частот гомозиготных групп, то частота гетерозигот, возникающих от браков между родственниками, должна быть равна $2(1 - F)pq$. Отсюда легко видеть, что в конечном счете браки между родственниками приводят к увеличению вероятности появления гомозиготных потомков, тогда как вероятность появления гетерозиготных потомков уменьшается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bell J., On the peroneal type of progressive muscular atrophy, *Treas. Human Inher.*, 4, 69—140, London, Cambridge University Press, 1935.
2. Bell J., On hereditary ataxia and spastic paraplegia, *ibid.*, pp. 141—281 (1939).
3. Bell J., Dystrophia myotonia and allied diseases *ibid.*, pp. 343—410 (1947).
4. Falconer D. S., A totally sex-linked gene in the house mouse, *Nature*, 169, 664 (1952).
5. Falls H. F., The role of the sex chromosome in hereditary ocular pathology, *Tr. Am. Ophth. Soc.*, 50, 421—467 (1952).
6. Garber E. D., A dominant, sex-linked mutation in the house mouse, *Science*, 116, 89 (1952).
7. Grüneberg H., *Animal genetics and medicine*, New York, Paul B. Hoeber, 1947.

8. Haldane J. B. S., A hitherto unexpected complication in the genetics of human recessives, *Ann. Eugenics*, 8, 263—265 (1938).
9. Hardy G. N., Mendelian proportions in a mixed population, *Science*, 28, 49—50 (1908).
10. Macklin M. T., The relation of the mode of inheritance to the severity of an inherited disease, *Human Biol.*, 4, 69—79 (1932).
11. Macklin M. T., Xeroderma pigmentosum, *Arch. Dermat. & Syph.*, 49, 157—171 (1944).
12. Macklin M. T., Sex ratios in partial sex linkage. I. Excess of affected females from consanguineous matings, *Am. J. Human Genet.*, 4, 14—30 (1952).
13. von Hofsten N., The genetic effect of negative selection in man, *Hereditas*, 37, 157—265 (1951).
14. Weinberg W., Ueber den Nachweis der Vererbung beim Menschen, *Jahresh. Verein. f. vaterl. Naturk. in Württemberg*, 64, 368—382 (1908).

В гл. VI
ной и рецес
мы называем
наковы неза
гетерозиготн
мы считаем
в гомозиготн
о наследствен
гие гены не
в строгом см
положение. И
таких случаев
тавшийся рец
фектом, наход
первоначально
ным эффектом
В зависимости
ряду доминант
дований, полу
полного рецес
терминов обыч

1. Неполнос
один пример не
дробно остано
лезни, известн
которых семьях
минантному тип
может быть, а
время были об
торых есть эта
как единичный
затем были об
наиболее

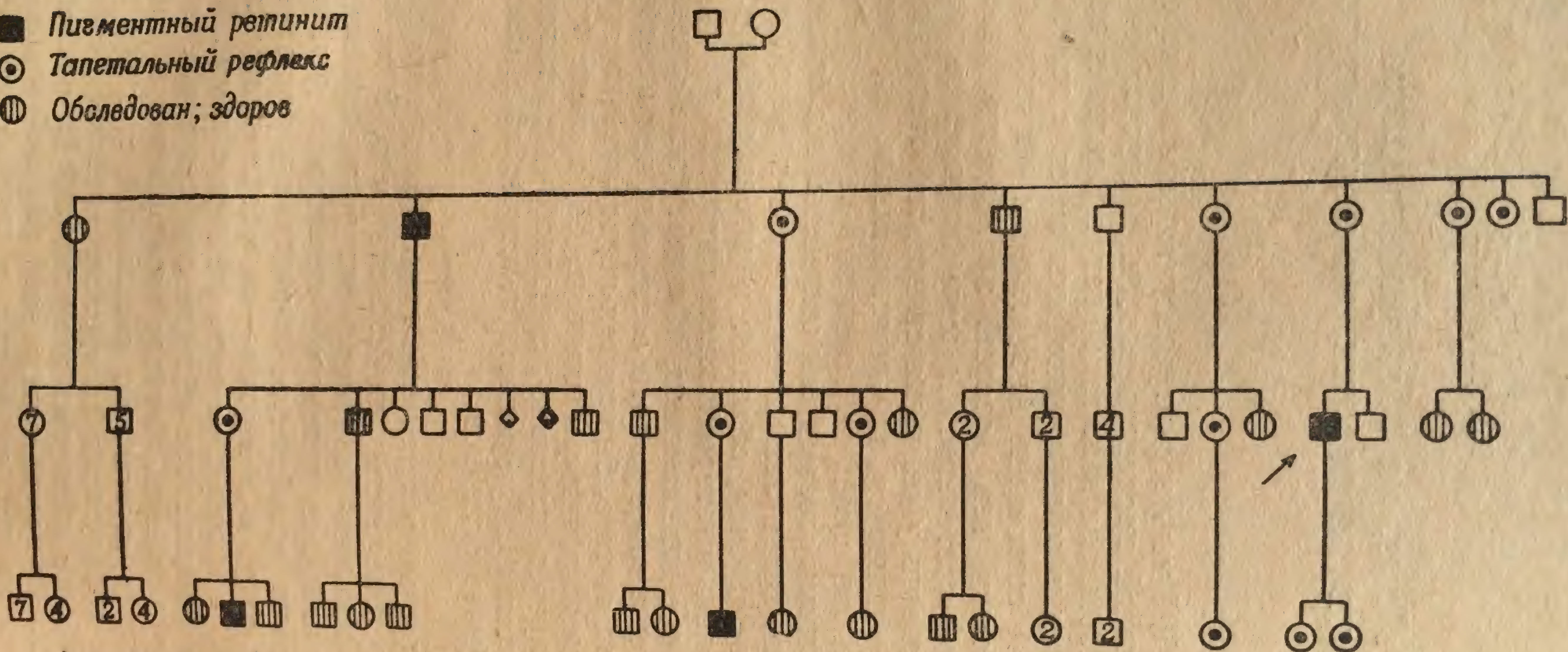
ГЛАВА VIII

Гены, не обнаруживающие ни доминантности, ни рецессивности

В гл. VI и VII мы рассмотрели типичные примеры доминантной и рецессивной наследственности. В строгом смысле слова, мы называем *доминантным* такой ген, проявления которого одинаковы независимо от того, находится ли он в гомозиготном или гетерозиготном состоянии. Аналогичным образом *рецессивным* мы считаем такой ген, который проявляется, лишь находясь в гомозиготном состоянии. По мере накопления наших знаний о наследственности у человека становится очевидным, что многие гены не являются ни доминантными, ни рецессивными в строгом смысле слова, но занимают какое-то промежуточное положение. Иными словами, мы открываем все больше и больше таких случаев, когда оказывается, что ген, первоначально считавшийся рецессивным, обладает некоторым обнаружимым эффектом, находясь в гетерозиготном состоянии, а ген, отнесенный первоначально к доминантным, обладает более сильно выраженным эффектом в гомозиготном состоянии, чем в гетерозиготном. В зависимости от того, был ли ген первоначально отнесен к разряду доминантных или рецессивных, он, в свете новых исследований, получает название «неполного доминанта» или «неполного рецессива». В сущности генетический смысл этих двух терминов обычно одинаков.

1. Неполностью рецессивные гены. Нам достаточно привести один пример неполностью рецессивного гена. В гл. VII мы подробно остановились на генетически различной этиологии болезни, известной под названием пигментного ретинита. В некоторых семьях эта болезнь, по-видимому, наследуется по доминантному типу, а в других — по рецессивному, причем ген может быть, а может и не быть сцеплен с полом. В последнее время были обстоятельно обследованы некоторые семьи, в которых есть эта болезнь. Сначала казалось, что она наследуется как единичный рецессивный, сцепленный с полом признак, а затем были обнаружены интересные явления. Результаты одного из наиболее обширных исследований [2] представлены на фиг. 26. Если бы исследователи этой большой семьи останавливались лишь на тех ее членах, у которых имелись видимые

- Пигментный ретинит
- ⊙ Тапетальный рефлекс
- ▨ Обследован; здоров



Фиг. 26. Родословная семьи, в которой наблюдалась сцепленная с полом форма пигментного ретинита [2].

признаки 6-й рецессивной, наружные и тельных м. исследовании чатки нормальная крап женщин ретиноте светил ба. До которого М. девочка. М. девочки боливо, как и еще боли с неполностречаются имеется по типу, казавания, ные проявл В настоное число у готном сос хорошо изуясен. Это с генов чрезвданный ге проявляетс блеме у д. мере «рецешие гибел. жают жизн с сотрудни мух-самок, лени, сост в результа лах. Так, о. понижала ность. Мел.

признаки болезни, то получилась бы картина семьи с простой рецессивной сцепленной с полом наследственностью. Тщательное исследование родителей пораженных болезнью мужчин обнаружило, что в каждом случае мать обладала весьма незначительными изменениями в строении сетчатки. Более того, дочери больных мужчин обладали подобными же изменениями. При исследовании соответствующими приборами поверхность сетчатки нормального глаза обычно представляется однородной, слегка крапчатой, оранжевато-розового цвета. А у пораженных женщин ретина имела необычный «золотистый» оттенок и в темноте светилась, подобно тому как светятся глаза у кошек и собак. До сего времени в этой семье не было такого брака, от которого могла бы родиться гомозиготная по данному признаку девочка. Можно с полным основанием предвидеть, что у такой девочки болезнь проявилась бы по меньшей мере так же отчетливо, как и у пораженных болезнью мужчин, а, может быть, даже и еще более отчетливо. Здесь, следовательно, мы имеем дело с неполностью рецессивным геном. Как указывалось в гл. VI, полностью доминантные сцепленные с полом гены у человека встречаются редко. Вместе с тем, как показывает табл. 10, имеется по меньшей мере семь болезней, передающихся по типу, казалось бы, «рецессивного» сцепленного с полом наследования, при которых у женщин обнаруживаются малозаметные проявления заболевания.

В настоящее время нет возможности определить относительное число у человека «рецессивных» генов, которые в гетерозиготном состоянии все же дают слабый эффект. Даже у столь хорошо изученного вида, как дрозофила, этот вопрос далеко не ясен. Это объясняется тем, что возможные проявления многих генов чрезвычайно разнообразны, и трудно быть уверенным, что данный ген, находясь в гетерозиготном состоянии, *никак* не проявляется. Один сравнительно грубый подход к этой проблеме у дрозофилы состоит в том, чтобы определить, в какой мере «рецессивные» гены, в гомозиготном состоянии вызывающие гибель мухи (т. е. летальные рецессивы), заметно понижают жизнеспособность мухи, когда они гетерозиготны. Стерн с сотрудниками [15] определили, что средняя жизнеспособность мух-самок, гетерозиготных по сцепленным с полом летальным генам, составляла 96,5% нормальной. Не было разницы в поведении леталей, возникших спонтанно, и леталей, появившихся в результате облучения (ср. гл. XI, п. 7). Степень влияния леталей на жизнеспособность мух варьировала в широких пределах. Так, одна из леталей, находясь в гетерозиготном состоянии, понижала жизнеспособность до 60,2% нормальной, тогда как некоторые другие, по-видимому, даже увеличивали жизнеспособность. Мёллер [8] и Уоллес (неопубликованные данные) наблюдали

подобные же явления относительно летальных генов, расположенных во второй хромосоме дрозофилы, хотя среднее снижение жизнеспособности представлялось несколько меньшим, чем в случае леталей, сцепленных с полом.

2. Неполностью доминантные гены. Многие из доминантных генов с четким эффектом, которые так много дали для развития медицинской генетики человека, сами настолько редки, что до сих пор не удалось наблюдать индивидуумов, гомозиготных по этим генам. Однако все же имеется ряд наблюдений, позволяющих предполагать, что во многих случаях гомозиготы были бы поражены гораздо более сильными заболеваниями, чем гетерозиготы. Так, наследственная форма геморрагической телеангиэктазии — болезнь, при которой по всему телу разбросаны скопления кровеносных сосудов с ненормально истонченными стенками. Эти сосуды разрываются при малейших повреждениях, приводя иной раз к серьезным кровоизлияниям. В детском возрасте эта болезнь обычно проявляется слабо и даже у взрослых редко наблюдается тяжелая форма. В медицинской литературе описана одна семья, в которой вступили в брак два лица, пораженные этой болезнью. От этого брака родился ребенок, у которого при рождении имелось большое скопление таких аномальных сосудов на груди. В течение нескольких дней появились такие же скопления в других местах и начались кровотечения. За короткое время болезнь развилась у ребенка в невиданно острой форме, с такими сильными внутренними и наружными кровотечениями, что, несмотря на все принятые меры, через два с половиной месяца ребенок умер. Вполне можно предположить, что ребенок был гомозиготным относительно данного гена [13].

Короткопалость (брахидактилия) — болезнь, характеризующаяся уродливой укороченностью пальцев на руках и ногах, вызываемой укорочением или даже полным выпадением одной из трех фаланг. Этот признак обычно наследуется как доминантный. В литературе имеется сообщение об одном браке двух гетерозиготных лиц, в котором родился тяжело изуродованный ребенок, лишенный пальцев на руках и на ногах и умерший в возрасте 1 года. У нас, конечно, нет генетических доказательств того, что ребенок был гомозиготен, однако подобное утверждение представляется вполне обоснованным [7]. Здесь, следовательно, мы имеем два вероятных примера, когда термину «доминант» следует придавать относительный смысл.

3. Установление носителей наследственной болезни. Одна из задач, стоящих перед медицинской генетикой, состоит в установлении «носителя» наследственной болезни. В широком

смысле носитель — способность передавать при этом никаких проявлений их лишние не проявляет никаких методами анализа потомства. Нормально считается нормальными различными способами приходится иметь охарактеризовать

1) В том случае сивом (или неполой гетерозигота, которая может произвести потомство с нормальным дефектом. К числу причастных носителей болезни (гетерозигот)

2) Некоторые раньше наступления людей и старости развиваться подобным образом от того, образуя несколько в «носителями». Так, вызывается лишь с 35—40 лет, когда ее будущую жертву

3) Некоторые дей значительно такой ген может вызвать очень слабые острые вспышки. Податливого обусловленного обмена мочевой кислоты в составе выделений содержаний и того меньшим, которые обнаруживаются, можно считать 4) Наконец, в ряде болезней, в

смысле *носитель наследственности* — это лицо, обладающее способностью передавать наследственную болезнь, не проявляя при этом никаких отклонений от нормального состояния или проявляя их лишь в слабой степени. Если носитель совершенно не проявляет никакой аномалии, его нельзя обнаружить клиническими методами и он может быть выявлен лишь путем анализа потомства. Но если имеются отклонения от того, что принято считать нормальным состоянием, то можно строить диагноз различными способами. Генетические ситуации, с которыми приходится иметь дело при выявлении носителя, можно вкратце охарактеризовать следующим образом.

1) В том случае, когда ген представляется неполным рецессивом (или неполным доминантом), носителем является та гетерозигота, которая, вступая в брак с другой гетерозиготой, может произвести потомка с гораздо более сильно выраженным дефектом. Как было показано в гл. VII, чем реже встречается причастный к болезни рецессивный ген, тем больше число носителей по отношению к числу лиц, пораженных болезнью (гетерозигот к гомозиготам).

2) Некоторые наследственные болезни развиваются не раньше наступления зрелого возраста или даже лишь у пожилых людей и стариков. Лица с унаследованной способностью развивать подобные болезни с поздним проявлением — независимо от того, обусловлены они доминантным, рецессивным или же несколькими взаимодействующими генами — также являются «носителями». Так, как указывалось выше, гентингтоновская хорея вызывается лишь одним доминантным геном. Вплоть до возраста 35—40 лет, когда болезнь обычно впервые начинает сказываться, ее будущую жертву можно рассматривать как носителя.

3) Некоторые доминантные гены проявляются у одних людей значительно сильнее, чем у других. В какой-либо семье такой ген может переходить из поколения в поколение, вызывая лишь очень слабые эффекты, но затем внезапно дает весьма острые вспышки. В этом случае носителем является лицо, у которого действие гена проявляется лишь в ничтожной степени. Подагра обусловлена доминантно наследуемым расстройством обмена мочевой кислоты. У лиц, гетерозиготных по этому гену, как правило, обнаруживается увеличение количества мочевой кислоты в составе крови. Однако лишь около 10% мужчин с повышенным содержанием мочевой кислоты в крови, а среди женщин и того меньше, действительно подвержены ревматическим болям, которые диагностируются как подагра. В этом случае лиц, обнаруживающих лишь повышенный уровень мочевой кислоты, можно считать носителями.

4) Наконец, мы можем признать состояние носительства при ряде болезней, в которых явно участвует генетический фактор,

но генетический механизм которых еще не установлен. К таким болезням относится сахарный диабет. Несмотря на распространенность этого заболевания, до сих пор еще нет единого мнения относительно того, существует ли в генетическом смысле один или несколько различных видов сахарного диабета, иначе говоря, обусловлен ли он доминантным геном, рецессивным геном или же взаимодействием ряда генов. Тем не менее есть много данных в пользу того, что среди родственников диабетиков чаще обычного встречаются люди, которые, как это показывают соответственные анализы крови, характеризуются неполной способностью усваивать сахар, хотя у них отсутствуют клинические симптомы диабета. Такие лица также являются носителями.

При некоторых заболеваниях носителей можно выявлять с высокой степенью достоверности, в других же случаях мы пока располагаем лишь весьма неясными намеками, позволяющими опознать состояние носительства. Табл. 10 дает довольно полную сводку имеющихся на сегодня сведений о состоянии носительства при тех или иных заболеваниях. Достаточно бегло ознакомиться с этой таблицей, чтобы отметить, сколь разнообразны отклонения от нормы, которыми можно пользоваться для выявления носителя. Иногда такое отклонение представляет собой морфологическую вариацию, а иногда биохимическую аномалию или какую-нибудь особенность в энцефалограмме.

Многие из тех болезней, для которых, по-видимому, может быть установлено состояние носителя, встречаются редко, и признаки состояния носителя часто оказываются, мягко выражаясь, нечеткими. Так, например, афтальмия, или отсутствие глазных яблок, часто передается по наследству как рецессивный признак. Сообщалось, что у гетерозигот можно предполагать уменьшение размеров глазных яблок. Однако не всегда легко оценить размер глаз у человека ввиду изменчивости в строении век и окружающих тканей. Кроме того, по-видимому, и в норме величина глазных яблок сильно варьирует. Таким образом, даже если бы мы имели возможность точно оценивать объем глазного яблока, все же среди людей с небольшими глазными яблоками далеко не все были бы носителями рассматриваемого здесь гена, тогда как, напротив, некоторые гетерозиготы могли бы иметь нормальные глаза.

Эпилепсия служит другим примером болезни, при которой состояние носителя определить трудно. Самопроизвольно возникающая эпилепсия обусловлена, по крайней мере отчасти, генетически. Электроэнцефалограммы (ЭЭГ) эпилептиков аномальны в 84% случаев. По имеющимся данным, в 24% обследованных случаев у обоих родителей, имевших детей-эпилептиков, были обнаружены аномальные ЭЭГ; кроме того, в 58%

случаев аномальны
нако в 18% всех
здоровы. С други
оказались аномаль
смысле среди род
частота людей с а
случаев, когда об
с тем люди с аном
чаются среди насе
ный признак имее
ния носителей.

Наиболее очевид
носителей состоит
рых можно ожидать
того, подобные све
развитие определен
когда проявляются
нее обнаружение да
соответственных ме
последствия проявл
Важно осознать,
ком низок, чтобы
Хотя точная оценка
ных болезней очень
нас является носите
тельных генов. В на
телей лишь сравнит
да к тому же и само
проблематично. Авт
столкнувшись со ст
благоразумны и про
использования имею
немся в гл. XX.

4. Иммуногенетика
«Гены, не обнаружив
сти», мы рассматрив
рых аномальный ген
значительно сильнее
тимся к рассмотрен
тоже можно подвести
увидим, по нескольк
гены, вызывающие
Сперва мы дадим
тельно этих генов, а
при попытках от
7 Зак. 3229

случаев аномальность наблюдалась у одного из родителей. Однако в 18% всех случаев оба родителя в этом отношении были здоровы. С другой стороны, 16% ЭЭГ в контрольной группе оказались аномальными. Таким образом, хотя в статистическом смысле среди родителей эпилептиков наблюдалась повышенная частота людей с аномальными ЭЭГ, все же имеется достаточно случаев, когда оба родителя оказывались здоровыми; вместе с тем люди с аномальной ЭЭГ вообще достаточно часто встречаются среди населения. Все это заставляет считать, что данный признак имеет лишь ограниченное значение для выявления носителей.

Наиболее очевидная «практическая» польза от выявления носителей состоит в возможности предвидеть те браки, от которых можно ожидать детей с наследственными болезнями. Кроме того, подобные сведения позволяют выявить лиц, обреченных на развитие определенных болезней, и притом в таком возрасте, когда проявляются лишь весьма ранние стадии изменений. Раннее обнаружение дает возможность предупреждать при помощи соответственных мер некоторые или даже все нежелательные последствия проявления гена.

Важно осознать, что современный уровень знаний еще слишком низок, чтобы служить основой активного вмешательства. Хотя точная оценка здесь невозможна, но частота наследственных болезней очень велика, и вполне вероятно, что каждый из нас является носителем даже не одного, а нескольких нежелательных генов. В настоящее время мы можем распознать носителей лишь сравнительно небольшой горстки этих заболеваний, да к тому же и самое «распознавание» по большей части весьма проблематично. Авторы этой книги полагают, что генетики, столкнувшись со столь сложной проблемой, будут достаточно благоразумны и проявят большую осторожность при попытках использования имеющихся сведений. К этой теме мы еще вернемся в гл. XX.

4. Иммуногенетика. До сих пор в этой главе, названной «Гены, не обнаруживающие ни доминантности, ни рецессивности», мы рассматривали большей частью такие случаи, в которых аномальный ген в гомозиготном состоянии проявляется значительно сильнее, чем в гетерозиготном. Теперь мы обратимся к рассмотрению очень важной группы генов, которые тоже можно подвести под такое название главы, хотя, как мы увидим, по несколько иным соображениям. Мы имеем в виду гены, вызывающие серологические различия между людьми. Сперва мы дадим краткий очерк того, что известно относительно этих генов, а затем рассмотрим трудности, возникающие при попытках отнести эти гены к разряду «доминантных» или

Таблица 10

Система оценки надежности распознавания состояния «носительства»

1 — наиболее, 4 — наименее надежные оценки. Наиболее вероятный тип наследования указан при помощи следующих символов: а. р. — аутосомное «рецессивное» (не полностью рецессивное, полудоминантное и т. п.); с. п. р. — сцепленное с полом рецессивное; д. в. — аутосомное доминантное или доминантное с вариабельным проявлением; д. п. — аутосомное доминантное с поздним проявлением; с. п. р. п. — сцепленное с полом рецессивное с поздним началом проявления; н. в. — форма наследования не выяснена

№ по пор.	Болезнь	Тип наследования	Возможные проявления у носителя	Генетический характер носителя по отношению к выраженному заболеванию	Надежность оценки	Источник данных
1	Афибриногенемия	а. р.	Фибриногенопения	Как гетерозигота к гомозиготе	2	Рисак, 1935; Макфарлан, 1938; Шёнгольцер, 1939
2	Аллергическое состояние (рано проявляющееся, тяжелое)	а. р.	Развитие легких аллергий, иногда в постпубертатном периоде	Как гетерозигота к гомозиготе, однако с проявлением только у 1 из 5 гетерозигот	4	Винер, Зиве и Фрис, 1936
3	Эктодермальная дисплазия потовых желез	с. п. р.	Очень незначительные проявления у женщин	Женщины-носительницы гетерозиготны по гену, по которому мужчины гемизиготны	3	Робертс, 1929; Левит, 1936
4	Анофтальмия	а. р.	Небольшие глазные яблоки	Как гетерозигота к гомозиготе	4	Сорсби, 1934
5	Наследственная атаксия	д. в.	Минимальные проявления, указывающие на возможное вовлечение в процесс пирамидных путей	Гетерозиготен по тем же генам, однако нет отчетливых фенотипических проявлений для распознавания гена	3	Шат и Бюк, неопубликованные данные
6	Пигментный ретинит	с. п. р.	Наличие у женщин в семьях, пораженных пигментным ретинитом, атипичных небольших изменений	Женщины-носительницы гетерозиготны по гену, по которому больные мужчины гемизиготны. Это наблюдается, однако,	2	Гедблад, 1942; МакКуллок и МакКуллок, 1948; Фоллс и Коттерман, 1948

и сосудистой и сетчатой оболочках

7 Цветовая слепота с. п. р. У женщин небольшие дефекты цветового зрения

не во всех родословных

Женщины-носительницы гетерозиготны по гену, по которому больные мужчины гемизиготны

8 Врожденный вывих бедра д. в. Дефект развития вертлужной впадины

Гетерозиготны по тому же гену, который у носителей проявляется

3 Виланд, 1933; Шмидт, 1934; Пикфорд, 1949

3 Фабер, 1938

7*

7	Цветовая слепота	с. п. р.	в сосудистой и сетчатой оболочках У женщин небольшие дефекты цветового зрения	не во всех родословных Женщины-носительницы гетерозиготны по гену, по которому больные мужчины гемизиготны	3	Виланд, 1933; Шмидт, 1934; Пикфорд, 1949
8	Врожденный вывих бедра	д. в.	Дефект развития вертлужной впадины	Гетерозиготны по тому же гену, который у носителей проявляется настолько незначительно, что не приводит к вывиху бедра	3	Фабер, 1938
9	Сахарный диабет	н. в.	Недостаточность углеводного обмена, о которой можно судить по изменению кривой толерантности к глюкозе	Не выяснено	3	Пинкус и Уайт, 1934; Штейнер, 1936; Лемзер, 1938
10	Миотоническая дистрофия	д. п.	Катаракта	Гетерозиготность по тому же гену	4	Томисен, 1948
11	Эпилепсия	д. в. ?	Отклонение в электроэнцефалограмме	Гетерозиготность по тому же гену	3	Леннокс, Джиббс и Джиббс, 1940, 1942; Леннокс, 1946
12	Атаксия Фридрейха	а. р.	Res cavus и отсутствие сухожильных рефлексов	Как гетерозигота к гомозиготе; проявляемость у гетерозигот нерегулярная	4	Давиденков, 1940; Спиллейн, 1940
13	Подагра	д. в.	Гиперурикемия	Гетерозиготность по тому же гену, которая обуславливает подагру у небольшой части носителей	1	Смит, Коттерман и Фрейбер, 1948; Штехер, Герш и Соломон, 1949
14	Гемофилия	с. п. р.	У женщин незначительное увеличение времени свертывания крови	Женщины-носительницы гетерозиготны по гену, по которому мужчины гемизиготны	3	Гюндер, 1938; Андрессен, 1943; Фонио, 1949

Продолжение табл. 10

№ по пор.	Болезнь	Тип наследования	Возможные проявления у носителя	Генетический характер носителя по отношению к выраженному заболеванию	Надежность оценки	Источники данных
15	Наследственная гемолитическая желтуха	д. в.	Бессимптомный сфероцитоз и повышение хрупкости эритроцитов в отношении гипотонических солевых растворов	Гетерозиготность по тому же гену с наличием «субклинических» гематологических проявлений у носителей	1	Кемпбелл и Вернер, 1926; Рейс, 1942; Янг, Иззо и Плетцер, 1951
16	Гёнтингтоновская хорей	д. п.	Отклонения в электроэнцефалограмме	Гетерозиготность по тому же гену, который у молодых носителей еще не дает клинических проявлений	2	Паттерсон, Бачи и Тест, 1948
17	Гипертония (эссенциальная)	д. в. ?	Положительная реакция на холодовой прессорный тест	Не выяснено; носители могут иметь тот же генотип, но не проявлять болезни по молодости лет или из-за отсутствия других способствующих проявлению факторов	3	Хайнс, 1937
18	Юношеская амавротическая идиотия	а. р.	Увеличенная частота вакуолизированных лимфоцитов	Как гетерозигота к гомозиготе	3	Рейнер, 1952
19	Keratosis follicularis spinulosa	с. п. р.	Незначительно выраженный фолликулярный кератоз	Женщины-носительницы гетерозиготны по гену, по которому мужчины гемизиготны. Известна только одна обширная родословная семьи с описываемым заболеванием	1	Сименс, 1925

20	Синдром Лоуренса — Муна — Бидла	а. р.	Ожирение, аномалии скелета, атипичные изменения в сетчатке	Как гетерозигота к гомозиготе, но изменения носителя имеют весьма неспецифический характер	4	Сорсби, Авери и Кокейн, 1939
21	Болезнь Морквико	а. р.	Низкий рост и укорочение средних фаланг пальцев	Как гетерозигота к гомозиготе. Наблюдения касаются только одной семьи	4	Гребе, 1943

20	Синдром Лоуренса — Муна — Бидла	а. р.	Ожирение, аномалии скелета, атипичные изменения в сетчатке	Как гетерозигота к гомозиготе, но изменения носителя имеют весьма неспецифический характер	4	Сорсби, Авери и Ко-кейн, 1939
21	Болезнь Морквио	а. р.	Низкий рост и укорочение средних фаланг пальцев	Как гетерозигота к гомозиготе. Наблюдения касаются только одной семьи	4	Гребе, 1943
22	Миопия (выраженная)	а. р.	Легкая миопия	Как гетерозигота к гомозиготе	4	Ямазаки, 1927
23	Овалоцитоз с гемолитическим синдромом	д. в.	Бессимптомный овалоцитоз	Гетерозиготность по тому же гену	1	Ламбрехт, 1938; Мессон, 1938; Кули, 1942
24	Пернициозная анемия	д. в.	Ахлоргидрия. Незначительные изменения крови, подобные наблюдающимся при пернициозной анемии	Гетерозиготность по тому же или по тем же генам	3	Герст, 1925; Коннор, 1930; Багги и Ромен, 1949
25	Перонеальная атрофия	с. п. р. п.	Легкая непрогрессирующая перонеальная атрофия	Женщины-носительницы гетерозиготны по гену, по которому мужчины гемизиготны. Не во всех родословных, где проявляется сцепленная с полом форма, обнаруживают эти отношения	3	Раффан, 1907; Белл, 1935
26	Болезнь Пика	д. п.	Аномальная реакция на пробу Роршаха за несколько лет до начала клинических проявлений заболевания	Гетерозиготность по тому же гену	4	Сандерс, 1939
27	Шизофрения	а. р.	Шизоидность	Как гетерозигота к гомозиготе	4	Рудин, 1916; Гоффман, 1921; Штромайер, 1925

Продолжение табл. 10

№ по пор.	Болезнь	Тип наследования	Возможные проявления у носителя	Генетический характер носителя по отношению к выраженному заболеванию	Надежность оценки	Источники данных
28	Сцепленная с полом гипохромная анемия	с. п. р.	У женщин увеличенное количество бледных овальных эритроцитов и/или спленомегалия	Женщины-носительницы гетерозиготны по гену, по которому мужчины гемизиготны	1	Рендлс и Фоллс, 1946
29	Сиклемия	а. р.	Признак серповидности	Как гетерозигота к гомозиготе	1	Ниль, 1949
30	Spina bifida	д. в. ?	Скрытая spina bifida	Оба гетерозиготны по одному и тому же гену	4	Шамбуров и Штильбанс, 1932
31	Выраженная талассемия	а. р.	Слабо выраженная талассемия	Как гетерозигота к гомозиготе	1	Гатто, 1942; Дамешек, 1943; Валентайн и Ниль, 1944
32	Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация)	а. р.	Увеличенное количество аминокислот в моче	Гомозиготность по тому же гену, который у носителей не дает клинических проявлений	3	Узман и Худ, 1952
33	Ксантоматоз (выраженная форма)	а. р.	Гиперхолестеринемия	Как гетерозигота к гомозиготе	1	Флигельман, Вилькинсон и Хелд, 1949; Адлеорберг, Паретс и Боас, 1949
34	Пигментная ксеродерма	с. п. р.	Избыточная веснушчатость	Как гетерозигота к гомозиготе	4	Сименс и Кон, 1925; Кокейн, 1933

«репрессии» гамм Вит целов клеточную жидкую, вается на установившейся плазмой, сгустков, под названием зывающая ставляет с тах веществ зывается антигена. Открыт главных сп естественна 2) как сле антигело о сугствеи пути опред ное значени ловека в те выработку специфичн ряда други вать эритро по-видимом ные, которь ливаний кр процитам о нового анти цийся анти количеств заро вание специ у детей инс волящее к 5. Систе Разнов дой из кров степенн роткой эри чиями друг чия, можно

«рецессивных». В нашем обзоре мы широко пользовались книгами Винера [16] и Рейса и Сенджера [10].

Человеческую кровь можно легко разделить на две части: клеточную, состоящую главным образом из эритроцитов, и жидкую, которая в зависимости от метода разделения называется *плазмой* или *сывороткой*. Ландштейнер в 1900 г. первым установил, что эритроциты, взятые от одной особи и смешанные с плазмой другой, часто проявляют тенденцию к образованию сгустков, различных по своей величине, — явление, известное под названием *агглютинации*. Составная часть сыворотки, вызывающая это склеивание, называется *агглютинином* и представляет собой особый тип антитела. Находящееся в эритроцитах вещество, которое вступает в реакцию с агглютинином, называется *агглютиногеном* и представляет собой особый тип антигена.

Открытие новых антигенов крови происходит одним из двух главных способов: 1) в результате нахождения у многих людей естественного специфичного агглютинина для данного антигена; 2) как следствие иммунной реакции, при которой образующий антитело орган побуждается к образованию агглютинина присутствием несовместимого антигена. Существуют три основных пути определения иммунных реакций, имеющих особенно важное значение в серологии человека: 1) введение эритроцитов человека в тело животных (кролики, обезьяны) иногда вызывает выработку животными такого агглютинина, который является специфичным для эритроцитов данного лица и для эритроцитов ряда других людей, но который не в состоянии агглютинировать эритроциты некоторых других людей, не обладающих, по-видимому, тем же самым агглютиногеном; 2) некоторые больные, которым было произведено одно или большее число переливаний крови, могут производить антитела, отвечающие эритроцитам одного из своих доноров, что приводит к опознанию нового антигена; 3) наконец, может случиться, что развивающийся зародыш выделяет вещества, которые в минимальных количествах проникают в кровотоки матери и вызывают образование специфических антител. В результате такой иммунизации у детей иногда развивается гемолитическое заболевание, приводящее к анемии.

5. Система А, В, О. Если мы подвергнем испытанию ряд образцов крови с целью установить, в какой мере сыворотка каждой из них может агглютинировать эритроциты других и в какой степени эритроциты одних способны агглютинироваться сывороткой других, то мы столкнемся с резко выраженными различиями между разными видами крови. Опираясь на эти различия, можно установить четыре четко различающихся между

собой типа эритроцитов. Они получили названия типов АВ, А, В и О. Эритроциты типа АВ содержат два антигена А и В. Эритроциты типа А содержат антиген А. Эритроциты типа В имеют антиген В. Наконец, эритроциты типа О не содержат ни антигена А, ни антигена В.

Лица с эритроцитами типа О имеют в составе своей сыворотки два антитела, обычно обозначаемые как α и β , из них α способно агглютинировать эритроциты А и АВ, а β может агглютинировать эритроциты В и АВ. Лица с эритроцитами типа А содержат в своей сыворотке лишь антитело β (присутствие антитела α повлекло бы за собой агглютинацию в кровяном потоке самого индивидуума, который в силу этого оказался бы нежизнеспособным). Лица с эритроцитами типа В содержат в своей сыворотке только антитело α (и здесь присутствие антитела β несовместимо с жизнеспособностью). Наконец, лица с эритроцитами АВ не содержат ни антитела α , ни антитела β . Принято обозначать группу крови данного лица по присутствующим в ней антигенам (АВ, А, В, О). Взаимоотношения между антигенами А, В, О и антителами в человеческой крови и перекрестные реакции агглютинации разных групп крови сведены в табл. 11.

Таблица 11

Перекрестные реакции агглютинации между особями
с различными группами крови

Группа крови	Агглютиногены	Агглютинины	Реакции агглютинации сыворотки с эритроцитами			
			О	А	В	АВ
О	О	α и β	—	+	+	+
А	А	β	—	—	+	+
В	В	α	—	+	—	+
АВ	А, В	—	—	—	—	—

Группы крови не изменяются в течение жизни. Кроме того, давно установлено, что в отношении групп крови определенные типы браков неизменно дают потомство определенных типов. Так, браки АВ \times О дают детей либо А, либо В; от браков А \times В могут родиться дети АВ, А, В или О, а от браков О \times О дети всегда бывают типа О. Генетическое объяснение этих и других наблюдений в свое время служило предметом горячих споров. Однако в конце концов было достигнуто согласие относительно типа наследования, имеющего место в данном случае. Предполагается, что существуют три различных аутосомных аллеля,

которые участвуют в определении группы крови. Их можно обозначить как I^A , I^B и I^O . Эти гены образуют ряд из трех аллелей. Иными словами, ген, обуславливающий данную специфическую реакцию аг-

глютинации, может встретиться в любой из трех различных форм (аллели). Каждый данный сперматозоид может содержать только один из этих аллелей, а каждое оплодотворенное яйцо — лишь два аллеля. Имеется, следовательно, шесть возможных генотипов по отношению к группам крови А, В, О, а именно $I^A I^A$, $I^A I^B$, $I^B I^B$, $I^A I^O$, $I^B I^O$ и $I^O I^O$. На практике нельзя отличить $I^A I^A$ от $I^A I^O$ и $I^B I^B$ от $I^B I^O$; отсюда следует, что мы в состоянии опознать лишь четыре типа крови. Все возможные браки и возможное потомство от этих браков показано в табл. 12, причем для простоты использованы лишь обозначения А, В и О. В тех случаях, когда у одной и той же особи встречаются гены, обуславливающие реакции А и В, ни один из этих генов не доминирует над другим, и поэтому одна особь несет оба антигена — А и В. С другой стороны, считается, что ген, обуславливающий группу О, не производит доступных обнаружению антигенов. Поэтому о генах I^A и I^B принято говорить, что они доминируют над I^O .

Таблица 12

Потомство, ожидаемое от браков
в соответствии с группами крови
родителей

Тип ¹	Группы крови родителей	Группа крови у детей
1	ОО × ОО	ОО
2 {	ОО × АО	АО, ОО
	ОО × АА	АО
3 {	ОО × ВО	ОО, ВО
	ОО × ВВ	ВО
4 {	АО × АО	АА, АО, ОО
	АА × АО	АА, АО
	АА × АА	АА
5 {	АО × ВО	АВ, АО, ВО, ОО
	АА × ВО	АВ, АО
	АО × ВВ	АВ, ВО
	АА × ВВ	АВ
6 {	ВО × ВО	ВВ, ВО, ОО
	ВО × ВВ	ВВ, ВО
	ВВ × ВВ	ВВ
7	ОО × АВ	АО, ВО
8 {	АО × АВ	АА, АВ, АО, ВО,
	АА × АВ	АА, АВ
9 {	ВО × АВ	АВ, ВВ, АО, ВО
	ВВ × АВ	АВ, ВВ
10	АВ × АВ	АА, АВ, ВВ

¹ В пределах каждого из этих десяти типов группы крови можно различить лишь на основании изучения потомства.

В 1911 г. Дунгерн и Гирцфельд твердо доказали, что антиген А имеет две формы, названные A_1 и A_2 и вследствие этого существует по крайней мере два различных гена, обуславливающих реакцию А. Позднее Гирцфельд представил доказательства существования еще дальнейших подразделений в группе А, причем эти новые аллели обуславливают некоторые очень слабые реакции типа А.

В 1948 г. Бурмэн, Дод и Джильби обнаружили нечто, представляющее собой, вероятно, первый пример истинной сыворотки анти-О. Было показано, что эта сыворотка агглютинирует эритроциты лиц, которые, на основании исследования их детей, были признаны гетерозиготными или гомозиготными по гену I^O . Эта работа позволила сделать вывод, что ген I^O способен производить антиген О, который в свою очередь может способствовать образованию в крови некоторых особей антитела анти-О. Этот факт должен заставить отказаться от общепринятого утверждения, что гены I^A и I^B доминируют над I^O ; видимость доминирования создавалась тем, что антиген, связанный с присутствием гена I^O , не обуславливает образования агглютинина с такой же легкостью, как антигены А и В. Обычно принято обозначать гены по системе А, В, О, пользуясь одними индексами; так, например, ген I^A обозначается просто через А. Мы также будем пользоваться этой условностью в тех случаях, когда нет опасности смешать ген с группой.

6. Система Rh. В 1940 г. Ландштейнер и Винер сообщили, что инъекция кроликам крови обезьян-резусов вызывала образование у кроликов антител, которые агглютинировали кровь всех обезьян-резусов. Еще более удивительно, что эти же антитела агглютинировали эритроциты у 85% белого населения США. Тем самым было установлено существование нового антигена, названного резус-фактором (Rh) в честь резусов. Лица, эритроциты которых агглютинируются антителом антирезуса, называют Rh-положительными, а тех, эритроциты которых не агглютинируются, — Rh-отрицательными.

Несколько лет назад было установлено, что некоторые больные после нескольких переливаний крови обнаруживали свойство разрушать эритроциты некоторых доноров, несмотря на то, что они были совместимы в смысле групп крови А, В и О. Вскоре после открытия Rh-фактора Винер и Петерс сообщили, что некоторые из этих реакций объясняются тем, что больные, будучи Rh-отрицательными и получив раньше непреднамеренно вливание крови Rh-положительных доноров, образовали соответствующие антитела.

Давно установлено, что приблизительно 1 на 500—1000 новорожденных в США обнаруживает признаки очень тяжелой ане-

мии, кото
рождения
250) обн
форме. В
Левин, Ка
детей част
Затем был
рицательн
жительные
из сосудис
матери, по
тела, котор
тинацию и
Вся цепь я

Вскоре
Rh-отрицате
рецессивна
тельные осо
тел. Были
предположи
множественн
ций А, В, О
тривается в
ских открыт
установленн
 R^1 , R^2 и R^3 ,
ваются, Rh-
готу rr ; лица
нов, до изве
английских
предположил
ствует не од
локуса, кажд
шей мере дв
ливающий
большее числ
тельность. Т
чаются чер
к предполож

Винер

r

r¹

r²

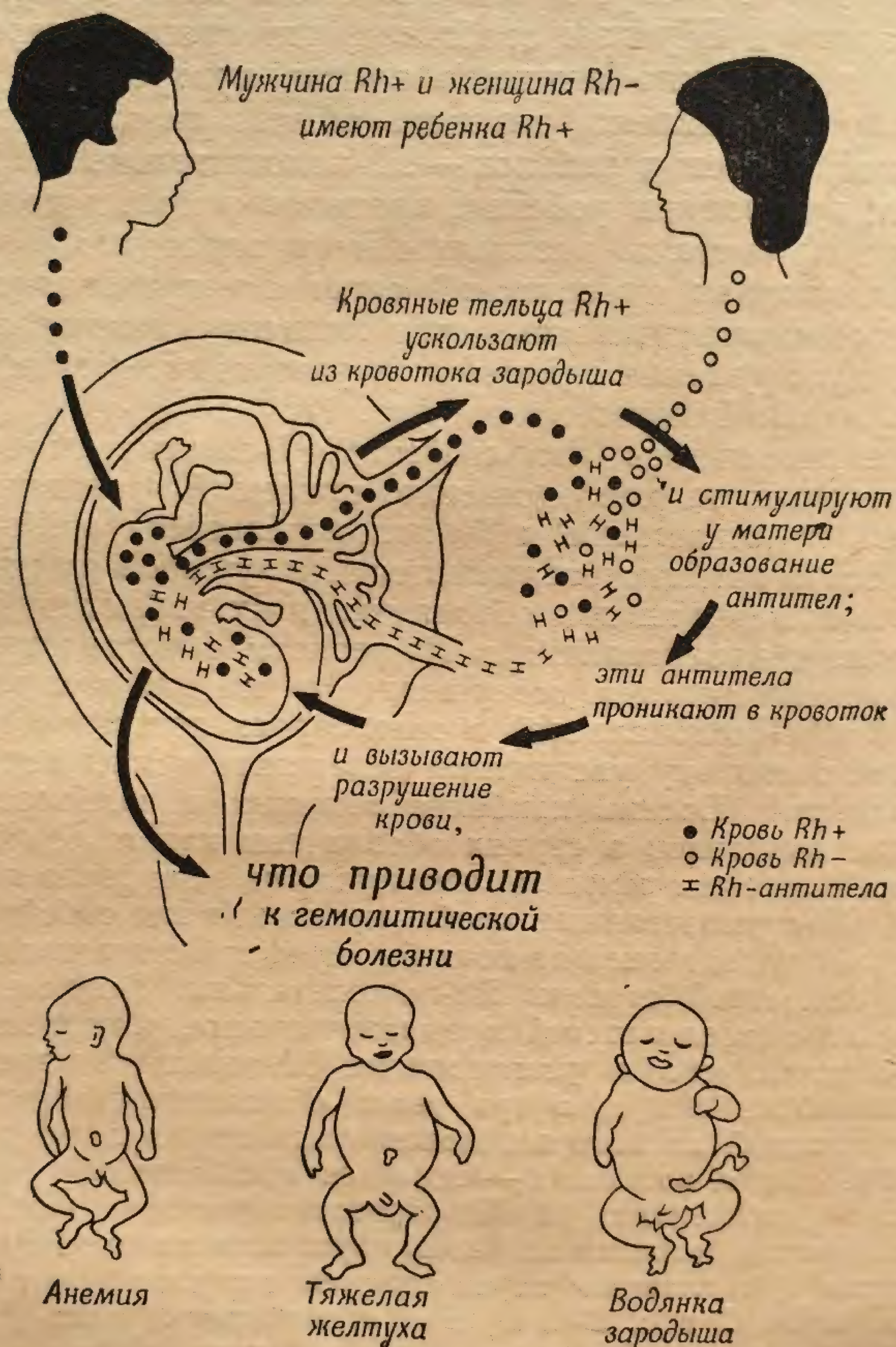
r³

мии, которая часто заканчивается смертью, иногда даже до рождения. Еще большее число новорожденных (возможно, 1 на 250) обнаруживает подобную же анемию, но в более легкой форме. В 1941 г. — спустя год после открытия Rh-фактора — Левин, Катцин и Бёрнхэм сообщили, что кровь матерей таких детей часто содержит антитело против эритроцитов ребенка. Затем было установлено, что мать обычно оказывается Rh-отрицательной, а отец и ребенок — Rh-положительными. Rh-положительные эритроциты ребенка, проникая в малых количествах из сосудистой системы развивающегося зародыша в кровотоки матери, побуждали материнский организм производить антитела, которые, просачиваясь через плаценту, вызывали агглютинацию и разрушение эритроцитов развивающегося младенца. Вся цепь явлений показана на фиг. 27.

Вскоре выяснилось, что свойство Rh-положительности или Rh-отрицательности наследственно, причем Rh-отрицательность рецессивна по отношению к Rh-положительности и Rh-положительные особи заметно различаются между собой по типу антител. Были выдвинуты два объяснения этих наблюдений. Винер предположил, что различия в Rh-реакции обусловлены серией множественных аллелей, совершенно так же, как в случае реакций А, В, О. Число аллелей в этих сериях постоянно пересматривается в сторону увеличения вследствие новых серологических открытий. Восемь наиболее обычных и наиболее твердо установленных генов в сериях обозначены как r , r' , r'' , r^y , R^0 , R^1 , R^2 и R^z , причем эффекты некоторых из этих генов перекрываются, Rh-отрицательные особи представляют собой гомозиготу rr ; лица же, имеющие хотя бы один из остальных семи генов, до известной степени Rh-положительны. Позднее группа английских исследователей предложила иное объяснение. Они предположили, что в установлении Rh-положительности участвует не один локус, а три тесно сближенных генетических локуса, каждый из которых может быть представлен по меньшей мере двумя аллелями — один ген «рецессивный», обуславливающий тенденцию к Rh-отрицательности, и один или большее число доминантных генов, обуславливающих Rh-положительность. Три главные пары аллелей соответственно обозначаются через C и c , D и d , E и e ; отношение этих факторов к предположенным Винером показано ниже:

Винер	Фишер и Рейс	Винер	Фишер и Рейс
r	cde	R^0	cDe
r'	Cde	R^1	CDe
r''	cdE	R^2	cDE
r^y	CdE	R^z	CDE

Следовательно Rh-отрицательные индивидуумы должны иметь генотип cde/cde , а Rh-положительные могут иметь весьма различные генотипы, среди которых чаще всего встречаются



Фиг. 27. Схема, иллюстрирующая механизм возникновения и развития гемолитической желтухи новорожденных.

CDe/cde , CDe/CDe , CDe/cDE и cDE/cde . Rh-отрицательная мать, активизированная присутствием Rh-положительного зародыша, может в зависимости от генотипа зародыша производить анти-С, анти-Д или анти-Е агглютинины либо каждый в отдельности,

либо в различных сочетаниях. Реже Rh-положительная мать сможет выработать анти-с или анти-е агглютинин. До сих пор не удалось получить анти-d агглютинин с достоверностью, которая удовлетворила бы всех серологов.

Крайне трудно решить, какая из этих двух гипотез дает правильное объяснение. Английские исследователи допускают, что сцепление трех генов так тесно, что кроссинговер между ними или не происходит никогда, или случается лишь крайне редко. Если кроссинговера никогда не бывает, то, поскольку мы называем геном такую единицу наследственности, которая не может быть разделена кроссинговером, реальное различие между их схемой и схемой Винера сводится к разной терминологии. При таких обстоятельствах практическое различие между обеими гипотезами ничтожно; можно пользоваться любой из них, смотря по тому, с какой удобнее работать. Однако важно отдавать себе отчет в том, что ни одна из этих гипотез не требует полной доминантности одного гена над другим.

В клинической медицине условное рассмотрение Rh-положительности как доминирующей над Rh-отрицательностью представляет собой удовлетворительную рабочую гипотезу, если это разделение основано на реакциях человеческих организмов на сыворотку анти-D. Эта последняя сыворотка идентична по своим серологическим свойствам первоначальной антисыворотке, описанной Ландштейнером и Винером. Однако, как это выяснено Моллисоном, хотя около 99% тех лиц, которые приобретают иммунитет в результате переливания крови или беременности, являются Rh-отрицательными по данной классификации, все же это нельзя признать удовлетворительным основанием для того, чтобы выбирать доноров из среды Rh-отрицательных лиц.

7. Система MN. В двух блестяще проведенных исследованиях, опубликованных в 1927 г., Ландштейнер и Левин описали два новых антигена М и N. Антитела против этих двух антигенов редко встречаются в естественных условиях и обычно возникают в результате иммунных реакций после переливания человеческой крови кроликам. Было показано, что эти антигены передаются по наследству, и было предположено и принято, что они обязаны своим существованием совокупности двух аллелей, из которых ни один не доминирует над другим. Поэтому можно было серологически выделить три рода генотипов: MM, MN и NN.

Согласно прочно утвердившейся в генетике традиции, члены ряда множественных аллелей обозначаются одной и той же (основной) буквой, а для различения генов между собой буква снабжается надстрочным или подстрочным индексом. Поэтому

вызывает некоторое недоумение, когда говорят о гене M и гене N как о членах одной группы аллелей. Страндсков предложил обозначать эти гены символами Ag^M и Ag^N . Однако обозначения M и N так прочно вошли в обиход, что, по-видимому, заменить их уже не удастся. В табл. 72 дана сводка (используются обычные обозначения) различных возможных браков для MN -серий и получающегося от них потомства.

В 1947 г. Уэлш и Монгомери описали новый антиген кровяных телец, который получил название S -фактора. Вскоре было установлено, что S -положительность, по-видимому, доминантна по отношению к S -отрицательности и что антиген S находится в своеобразной связи с группами крови MN . Среди англичан, подвергшихся обследованию, S -положительные лица встречались чаще среди представителей типа M , чем среди представителей типа N . Для этого факта были предложены два объяснения.

С одной стороны, возможно, что реакция S требует дополнительного подразделения для серии MN , так что мы должны теперь признать четыре гена, которые можно обозначить, согласно вызываемым ими серологическим реакциям, символами MS , NS , M и N , причем MS встречается чаще, чем NS . Имея серию из четырех аллелей, мы можем ожидать $N(N+1)/2 = 10$ генотипов. С другой стороны, можно предположить, что реакция S обуславливается особым геном, отличным от аллелей, обуславливающих реакции MN , но тесно с ними сцепленным, причем S -положительность обусловлена геном S , который доминирует над геном s , обуславливающим отсутствие этой реакции.

В области иммуногенетики открытия следовали одно за другим. Первоначальная сыворотка анти- S была получена в 1947 г. Вторая такая сыворотка была получена в 1948 г. А в 1951 г. Левин с сотрудниками [6] открыли сыворотку анти- s , способную агглютинировать кровь ss и Ss . Если бы это открытие было сделано раньше, то обозначения, касающиеся доминирования этих двух генов, были бы прямо противоположными. Это открытие принуждает нас изменить первую гипотезу, описанную нами выше, касающуюся взаимоотношений между MN и S ; поскольку там оказалось четыре аллеля, то они должны обозначаться как MS , NS , Ms и Ns .

Казалось бы, что с описанием антигена s система $MNSs$ определилась полностью. Однако, как это часто бывало в иммуногенетике, весьма скоро представление об этой системе вновь запуталось из-за все возрастающих усложнений. Еще в 1934 г. Ландштейнер, Страттон и Чэйз [4] путем инъекции кролику крови, взятой у негра, добыли антисыворотку, которая агглютинировала эритроциты у 7,3% из группы подвергнутых испытанию американских негров, но лишь у 0,5% из группы американ-

цев кавк
ноген по
гена к си
валось и
тельно р
Айкин и
цев, наш
вороткой
как ни од
ждения, н
предполож
ротку, соо
мерс, Айк
крытый та
show» (Не
все подвер
ной реакци
зались так
обусловлив
тесно сцепл
место с ло
ванными в
ясным, явл
аллелями.
их распреде
времени ан
ген Hunter
американски
США.

Вопрос о
в системе м
сительно ре
двух объясн

8. Други
стем антиге
новлено ещ
из этих сис
или трех се
ными факто
очень редки
возможности
найденны до
семьям, но
[18]. Антиген
(p, Lutheran

цев кавказского происхождения. Рассматриваемый агглютиноген получил название «Hunter» (Hu). Отношение этого антигена к системам, которые к тому времени были известны, оставалось невыясненным, хотя Винер отметил, что все положительно реагирующие особи имели группу N или MN. В 1951 г. Айкин и Муран [3] при изучении проб крови, взятых у нигерийцев, нашли две пробы, дававшие аномальные реакции с антисывороткой кролика, специфической для M-агглютиногена. Так как ни одна из проб крови, взятых у лиц кавказского происхождения, не дала положительной реакции, то Айкин и Муран предположили, что они нашли, быть может, вторую антисыворотку, соответствующую фактору «Hunter». Впоследствии Чалмерс, Айкин и Муран [1] доказали, что дело обстоит иначе; открытый таким образом новый антиген получил название «Henshow» (He). Те же самые исследования установили затем, что все подвергавшиеся испытанию лица, обладавшие положительной реакцией относительно факторов Hunter и Henshow, оказались также и N-положительными, из чего следует, что гены, обуславливающие антигены Hunter и Henshow, по-видимому, тесно сцеплены с системой MNSs, подобно тому, как это имеет место с локусами C, D и E (или с генной группой), постулированными в связи с системой Rh. До сих пор остается еще неясным, являются ли гены, обуславливающие антигены Hu и He, аллелями. Другая интересная особенность этих антигенов — это их распределение среди различных рас. Вплоть до настоящего времени антиген Henshow не был найден у европейцев, а антиген Hunter, по-видимому, в 14 раз чаще встречается среди американских негров, чем среди остального населения США.

Вопрос о генетическом соотношении серологических реакций в системе MNSs весьма сходен с подобной же проблемой относительно реакций Rh. Однако по каждому из предложенных двух объяснений доминирование здесь отсутствует.

8. Другие антигены крови. Помимо описанных выше 3 систем антигенов, ко времени написания этой книги было установлено еще 14 других систем. Антигены, характеризующие 8 из этих систем, были до сих пор найдены лишь в одной, двух или трех семьях. Левин [5] удачно назвал эти антигены *приватными факторами* крови (см. также [17]). По-видимому, они очень редки. Интересно отметить, что хотя антитела, давшие возможность опознать один из этих приватных факторов (Jay), найдены до сих пор только у 4 лиц, принадлежавших к трем семьям, но эти 4 человека распределены по трем континентам [18]. Антигены, характеризующие остальные 6 систем антигенов (P, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd; см. табл. 13), встречаются

гораздо чаще, что делает эти системы весьма полезными для генетики, как мы увидим ниже.

Ввиду наличия между генами определенных соотношений, выявленных иммуногенетикой, серологи создали гибкую систему терминологии, обладающую значительными преимуществами. Когда впервые открывают новый антиген, его обозначают каким-либо подходящим способом — обычно инициалами того лица, в крови которого была впервые опознана антисыворотка. Первый ген, для которого можно предположить связь с этим антигеном, обозначается теми же инициалами с надстрочным индексом *a*. Если можно предполагать участие второго гена, то к его символу добавляется индекс *b* и т. д. Эта терминология выдержана в табл. 13, за исключением тех случаев (например, для MN и A, B, O), когда в практику уже прочно вошла иная номенклатура.

Наследование антигенных систем P, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy и Kidd Таблица 13

Антигенная система	Выявленные антигены	Фенотипы (серологические реакции)	Постулированные антигены	Предполагаемые генотипы
P	Анти-P	$\begin{cases} P(+) \\ P(-) \end{cases}$	P	$\begin{cases} P+P+ \\ P+P- \\ P-P- \end{cases}$
Lutheran	Анти-Lu ^a	$\begin{cases} Lu(a+) \\ Lu(a-) \end{cases}$	Lu(a+)	$\begin{cases} Lu^a Lu^a \\ Lu^a Lu^b \\ Lu^b Lu^b \end{cases}$
Kell	$\begin{cases} \text{Анти-K} \\ \text{Анти-k} \end{cases}$	$\begin{cases} K+k- \\ K+k+ \\ K-k+ \end{cases}$	$\begin{cases} K \text{ (Kell)} \\ k \text{ (Cellano)} \end{cases}$	$\begin{cases} KK \\ Kk \\ kk \end{cases}$
Lewis	$\begin{cases} \text{Анти-Le}^a \\ \text{Анти-Le}^b \end{cases}$	$\begin{cases} Le(a+b-)* \\ Le(a-b+) \\ Le(a-b-) \end{cases}$	$\begin{cases} Le(a+) \\ Le(b+) \end{cases}$	$\begin{cases} Le^a Le^a \\ Le^a Le^b, Le^b Le^b, \\ Le^b Le^c \\ Le^a Le^c, Le^c Le^c \end{cases}$
Duffy	Анти-Fy ^a	$\begin{cases} Fy(+) \\ Fy(-) \end{cases}$	Fy(a+)	$\begin{cases} Fy^a Fy^a \\ Fy^a Fy^b \\ Fy^b Fy^b \end{cases}$
Kidd	$\begin{cases} \text{Анти-Jk}^a \\ \text{Анти-Jk}^b \end{cases}$	$\begin{cases} Jk(a+b-) \\ Jk(a+b+) \\ Jk(a-b+) \end{cases}$	Jk(a+)	$\begin{cases} Jk^a Jk^a \\ Jk^a Jk^b \\ Jk^b Jk^b \end{cases}$

* Отношение серологических реакций к числу генов и, следовательно, к генотипу в настоящее время неясно. Данное здесь объяснение предложено Рейсом и Сенджером [11].

9. Общ
системах
Lewis, пре
генов, от
жет быть,
какой-либо
некоторые
шую по сра
тел. Однако
ношении бо
в состав сер
ляться в сер
до некоторой
как это обна
ние антител.

Дальнейш
ливающих се
сейчас и в да
антигенов гру
генов групп
ции, когда со
он гетерозигот
и Ss, входящи
тературу см. [1
щие в некотор
гомозиготными
генов.

В силу само
области особен
либо гена, когл
нии. Если позво
достижения слу
занному в этой
опознавать дей
века, находящих

1. Chalmers J. N. M group antigens
2. Falls H. F., Cotte 685—703 (1948)
3. Ikin E. W., M Brit. M

9. Общие выводы. В свете того, что мы знаем об антигенных системах ABO, MN, Rh, Kell, Kidd и, может быть, о системе Lewis, представляется логичным прийти к выводу, что среди генов, от которых зависят антигены эритроцитов, редко а, может быть, и никогда не обнаруживается доминирования членов какой-либо серии аллелей. В пределах каждой серии аллелей некоторые из соответствующих им антигенов проявляют бóльшую по сравнению с другими склонность к образованию антител. Однако представляется вероятным, что со временем в отношении большинства, а может быть, и всех генов, входящих в состав серий аллелей и обладающих способностью проявляться в серологических эффектах, будет установлено, что они до некоторой степени проявляются в гетерозиготном состоянии, как это обнаруживается в их способности вызывать образование антител.

Дальнейшие данные в пользу гипотезы, что у генов, обуславливающих серологические реакции, полная доминантность и сейчас и в дальнейшем будет редкостью, связаны с изучением антигенов групп крови в количественном отношении. Ряд антигенов групп крови вызывает значительно более сильные реакции, когда соответственный ген гомозиготен, чем тогда, когда он гетерозиготен (эффект дозы). Это касается антигенов MN и Ss, входящих в систему MNSs, а также Rh, Kell и Duffy (литературу см. [11]). Здесь мы снова находим критерии, позволяющие в некоторых случаях проводить различие между особями, гомозиготными и гетерозиготными в отношении определенных генов.

В силу самой природы серологических исследований в этой области особенно легко удастся устанавливать действие какого-либо гена, когда последний находится в гетерозиготном состоянии. Если позволительно сделать обобщение, то все эти научные достижения служат подкреплением нашему мнению, уже высказанному в этой главе, что со временем мы получим возможность опознавать действие весьма значительного числа генов человека, находящихся в гетерозиготном состоянии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chalmers J. N. M., Ikin E. W., Mourant A. E., A study of two unusual blood-group antigens in West Africans, *Brit. M. J.*, 2, 175—176 (1953).
2. Falls H. F., Cotterman C. W., Choroidoretinal degeneration, *Arch. Ophth.*, 40, 685—703 (1948).
3. Ikin E. W., Mourant A. E., A rare blood group antigen occurring in Negroes, *Brit. M. J.*, 1, 456—457 (1951).

4. Landsteiner K., Strutton R. W., Chase M., An agglutination reaction observed with some human bloods, chiefly among Negroes, *J. Immunol.*, 27, 469—472 (1934).
5. Levine P., A brief review of the newer blood factors, *Tr. New York Acad. Sc.*, Ser. II, 13, 205—209 (1951).
6. Levine P., Kuhmichel A. B., Wigod M., Koch E., A new blood factors, allelic to S. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 78, 218—220 (1951).
7. Mohr O. L., Wriedt C., A new type of hereditary brachyphalangy in man, *Carnegie Inst. Washington Pub.*, No. 295 (1919).
8. Muller H. J., Our load of mutations, *Am. J. Human Genetics*, 2, 111—176 (1950).
9. Neel J. V., The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease, *Medicine*, 26, 115—153 (1947).
10. Race R. R., Sanger R., *Blood groups in man*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1950.
11. Race R. R., Sanger R., Lehane D., Quantitative aspects of the blood-group antigen Fy^a , *Ann. Eugenics*, 17, 255—266 (1953).
12. Sanger R., Race R. R., The MNSs blood group system, *Am. J. Human Genetics*, 3, 332—343 (1951).
13. Snyder L. H., Doan C. A., Studies in human inheritance XXV. Is the homozygous form of multiple telangiectasia lethal?, *J. Lab. & Clin. Med.*, 29, 1211—1216 (1944).
14. Stern C., Carson G., Kinst M., Novitski E., Uphoff D., The viability of heterozygotes for lethals, *Genetics*, 37, 413—449 (1952).
15. Stern C., Charles D. R., The rhesus gene and the effect of consanguinity, *Science*, 101, 305—307 (1945).
16. Wiener A. S., *Blood groups and transfusions*, 3d ed., Springfield, Charles C Thomas, 1943.
17. Wiener A. S., Brancato G. J., Severe erythroblastosis fetalis caused by sensitization to a rare human agglutinin, *Am. J. Human Genetics*, 5, 350—355 (1953).
18. Zoutendyk A., Levine P., A second example of the rare serum anti-Jay (Tj^a), *Am. J. Clin. Path.*, 22, 630—633 (1952).

Бол

В генети
 стых соотно
 мыми в пре
 торые из эти
 Теперь мы об
 дования при
 когда призна
 двух или бол
 сам.

1. Две пар
 суждений бол
 полагаемое по
 расщеплений
 чай двух неза
 а, а также В
 три генотипа:
 гається, что па
 девять различ
 генов: А, а, В
 АaBb частоты
 $q(a)^2$ $[p(B) +$
 вероятность ген
 нии $p(A) = q(a)$
 четаний оказыва

1
 $\frac{1}{16}$
 2
 $\frac{1}{16}$
 1
 $\frac{1}{16}$
 Таким образо
 типов имеет след
 1AABV:2AA
 8*

ГЛАВА IX

Более сложные генетические ситуации

В генетике человека имеются многочисленные примеры простых соотношений, согласующихся с соотношениями, ожидаемыми в предположении расщепления одной пары генов; некоторые из этих примеров рассматривались в предыдущих главах. Теперь мы обратимся к выяснению более сложных видов наследования признаков у человека — к проблемам, возникающим, когда признак зависит от гомозиготности и гетерозиготности двух или большего числа генов, относящихся к разным локусам.

1. Две пары аллелей. Логической отправной точкой при обсуждении более сложных случаев является теоретически предполагаемое поведение признаков, которого можно ожидать при расщеплении двух независимых пар аллелей. Рассмотрим случай двух независимо сочетающихся пар аллелей, скажем A и a , а также B и b . Для каждой пары аллелей можно ожидать три генотипа: AA , Aa и aa и BB , Bb и bb . Так как предполагается, что пары комбинируются случайно, то можно ожидать девять различных комбинаций, образуемых четырьмя типами генов: A , a , B и b . При скрещивании двух особей с генотипом $AaBb$ частоты этих генотипов даются разложением $[p(A) + q(a)]^2 [p(B) + q(b)]^2$, где $p(A)$ — вероятность гена A , $q(a)$ — вероятность гена a и т. д. Так как в этом конкретном скрещивании $p(A) = q(a) = p(B) = q(b) = \frac{1}{2}$, то частоты различных сочетаний оказываются следующими:

$\frac{1}{16} \dots \dots AABV$	$\frac{2}{16} \dots \dots AaBV$	$\frac{1}{16} \dots \dots aaBV$
$\frac{2}{16} \dots \dots AABb$	$\frac{4}{16} \dots \dots AaBb$	$\frac{2}{16} \dots \dots aaBb$
$\frac{1}{16} \dots \dots AAbb$	$\frac{2}{16} \dots \dots Aabb$	$\frac{1}{16} \dots \dots aabb$

Таким образом, мы видим, что основное соотношение генотипов имеет следующий вид:

$$1AABV : 2AABb : 2AaBV : 4AaBb : 1AAbb : 2Aabb : 1aaBV : 2aaBb : 1aabb.$$

Мы можем задать теперь вопрос: как отражается это соотношение в фенотипах, когда оно изменяется под влиянием доминантности внутри пары аллелей и взаимодействия между парами аллелей, относящихся к разным локусам? Простейший из возможных случаев получается при отсутствии доминантности в обеих парах аллелей. В этом случае соотношение фенотипов в точности повторяет соотношение генотипов, а именно $1:2:2:4:1:2:1:2:1$. У человека подобное соотношение можно, например, ожидать среди потомков брака $ABMN \times ABMN$. Более сложное положение наблюдается при наличии доминантности в том или в другом, или же в обоих рядах аллелей. Если доминантность имеется в одной паре аллелей, например в паре $A = a$, то фенотипы AA и Aa неразличимы и соотношение фенотипов соответствует $3A-BB : 6A-Bb : 3A-bb : 1aaBB : 2aaBb : 1aabb$, где дефисы указывают, что аллели могут быть либо A , либо a . Подобным же образом, если доминантность существует в обеих группах аллелей, то следует ожидать соотношения $9A-B- : 3aaB- : 3A-bb : 1aabb$. Подобное распределение гено- и фенотипов можно наблюдать и в области наследственных признаков человека. Например, пока неизвестны сыворотки, соответствующие антигенам Fy^b и Lu^b , именно такое отношение можно было бы ожидать от брака двух лиц с генотипами $F_y^a F_y^b Lu^a Lu^b$ (ср. табл. 13).

Если к взаимодействию между членами одной и той же пары генов добавить взаимодействие между разными парами генов, то откроется целый спектр возможных соотношений фенотипов. Если мы рассмотрим лишь такие признаки, которые относятся к разряду «или-или», то легко обнаруживается один тип взаимодействия между аллелями. При этом взаимодействии один из членов одной пары аллелей маскирует действие, производимое геном или генами из других аллелей. Это маскирующее действие известно под названием *внеаллельного доминирования*, или *эпистаза*. Снайдер предложил названия *доминантный* или *рецессивный эпистаз* для обозначения случаев, когда ген, маскирующий действие другого гена, в составе своей аллельной группы сам является доминантом или рецессивом. Эта терминологическая система имеет несомненные преимущества в простых случаях, но не пользуется широким распространением.

Мы подробно рассмотрим лишь один особый тип эпистаза — случай доминантного эпистаза. Под этим разумеется тот случай, когда ген A эпистатичен, т. е. маскирует действие генов B и b , и гены B и b могут проявиться лишь в отсутствие A . Если A эпистатичен в этом смысле, то генотипы $AABB$, $AABb$, $AAbb$, $AaBB$, $AaBb$ и $Aabb$ неразличимы, а соотношение различных фенотипов имеет вид: $12A--- : 3aaB- : 1aabb$, если B доминирует

над b , или
отсутствует
Ряд раз-
личных
ные взаим-
тений и ж-
водстве по

Ожида

Взаим-
внутри
пары A-a
вну-
пары

Знак + означ

Однако у
ров подобных
менно, долж-
вправе ожида-
генов, из кото-
его предшест-
ность вскрыт-
ляется при об-
семейных дан-
ших главах, а

над b , или же $12A--- : 1aaBB : 2aaBb : 1aabb$, если доминантность отсутствует.

Ряд различных соотношений фенотипов, получающихся при различных формах эпистаза, приведен в табл. 14. Эти различные взаимодействия между аллелями хорошо изучены на растениях и животных, и примеры их можно найти в любом руководстве по общей генетике.

Таблица 14

Ожидаемые соотношения фенотипов при различных видах взаимодействия генов

Взаимодействие генов ¹			Соотношение фенотипов								
внутри пары $A-a$	внутри пары $B-b$	между парами	$AABB$	$AABb$	$AaBB$	$AaBb$	$Aabb$	$Aabb$	$aaBB$	$aaBb$	$aabb$
—	—	Отсутствует	1	2	2	4	1	2	1	2	1
—	—	»	3		6		1	2	3		1
+	+	»		9			3		3		1
+	+	aa маскирует B, b		9			3			4	
+	+	A » B, b			12				3		1
+	+	$\begin{cases} A & \text{» } B, b \\ bb & \text{» } A, a \end{cases}$			12				3		1
						(13)					
+	+	$\begin{cases} aa & \text{» } B, b \\ bb & \text{» } A, a \end{cases}$		9					7		
+	+	$\begin{cases} A & \text{» } B, b \\ B & \text{» } A, a \end{cases}$				15					1

¹ Знак + означает наличие, знак — отсутствие доминантности.

Однако у человека мы не находим ясно выраженных примеров подобных взаимодействий, несмотря на то, что они, несомненно, должны существовать. Так, например, логически мы вправе ожидать эпистаз, сталкиваясь с такими двумя парами генов, из которых одна обуславливает развитие метаболита или его предшественника, используемого другой парой. Невозможность вскрыть такие взаимодействия с несомненностью выявляется при обсуждении проблем, возникающих при анализе по семейных данных, часть которых была рассмотрена в предыдущих главах, а другие будут изложены в последующих.

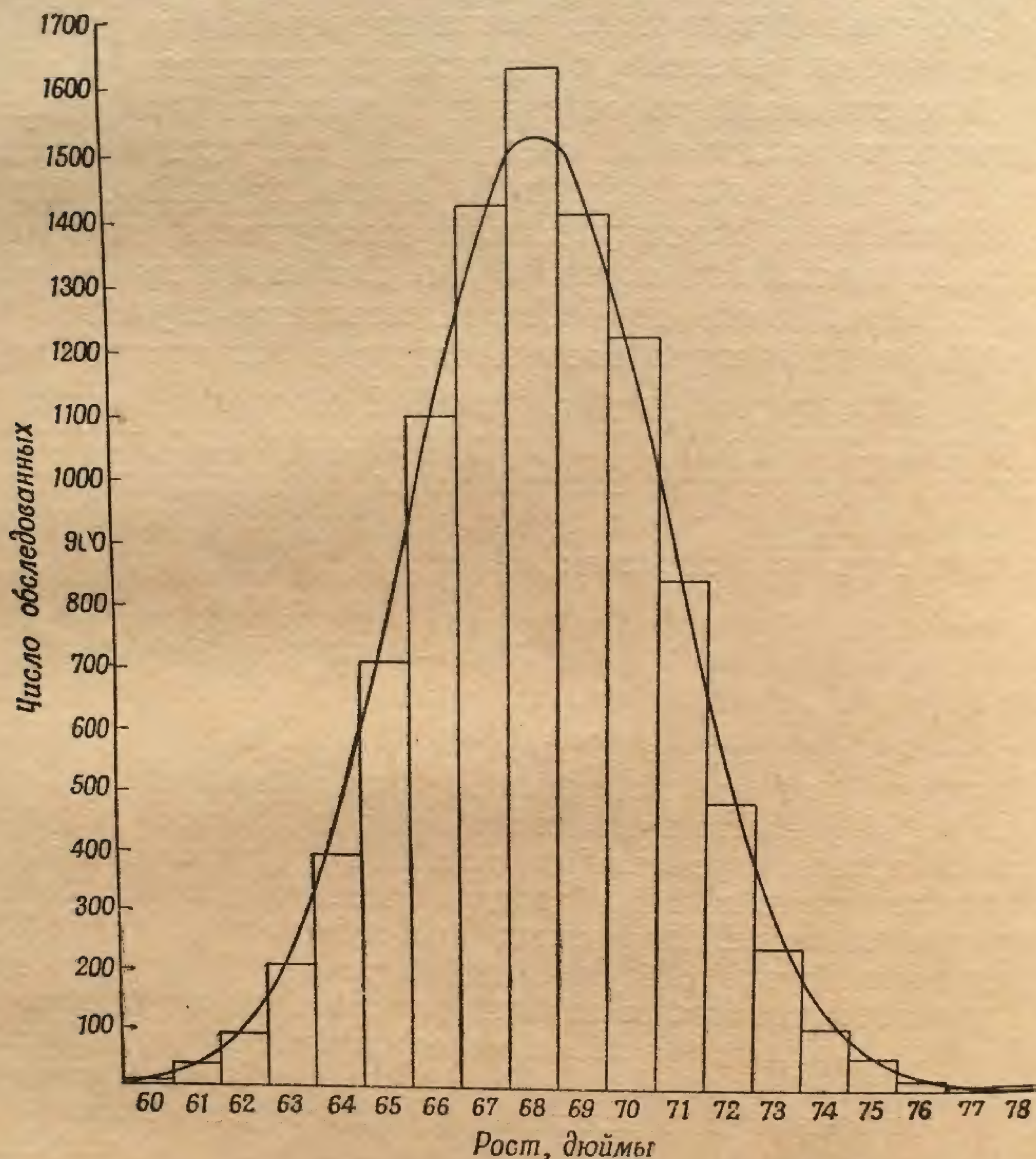
можных измерений. Эту последнюю совокупность можно математически охарактеризовать многими способами; два наиболее удобных в этом отношении измерителя это *средняя величина*, или просто *средняя*, и *дисперсия* — мера того, в какой степени отдельные наблюдения отклоняются от средней (см. гл. V, п. 4). Если мы имеем переменную, способную принимать «бесконечное» число значений, то совершенно очевидно, что нельзя зарегистрировать каждое из них, и мы вынуждены оценивать среднюю величину и дисперсию на основании выборочных данных, выхваченных наудачу из той совокупности, которая нас интересует. Поскольку можно брать или извлекать много выборок, выборка сама по себе представляется случайной переменной, имеющей случайное (выборочное) распределение, характеризуемое средней и дисперсией. Выборочная средняя \bar{x} и выборочная дисперсия s^2 , характеризующие данную выборку, поддаются определению. Эти величины, если их рассматривать как оценки величин, характерных для всей популяции, определяются следующим образом:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_i x_i, \quad s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_i (x_i - \bar{x})^2,$$

где x_i — i -е наблюдение в выборке и где суммирование распространяется на все наблюдения. Эти выборочные величины в отличие от соответствующих им величин для всей популяции являются также переменными, поскольку предполагается, что выборочная средняя и выборочная дисперсия изменяются от выборки к выборке. Интуитивно мы принимаем, что по мере возрастания объема выборки эти выборочные значения все более стремятся совпасть со значениями для всей популяции. Эту уверенность можно выразить в форме точного математического доказательства. Такие теории входят уже в область статистики, и здесь мы ими заниматься не можем. Достаточно сказать, что эти теоретические положения позволяют нам экстраполировать от выборки ко всей популяции с некоторой заранее определимой степенью точности.

Если далее взять большую выборку, в которой каждая особь измерена в отношении какого-либо количественно изменяющегося признака, например роста или веса, то мы получим большую совокупность измерений, которую можно изобразить графически одним из двух способов. Мы можем представить каждое измерение: 1) по той частоте, с которой оно встречается, или 2) по той частоте, с которой встречаются измерения, равные ему или меньшие его. Если для каждого из измерений на графике представлены те частоты, с которыми эти измерения встречаются (метод 1), то во многих случаях мы увидим, что

эти частоты представляют некоторое эмпирическое распределение, которое по мере увеличения объема выборки приближается к некоторой определенной кривой. Эта плавная кривая



Фиг. 28. Схема фактического распределения по росту 10 004 американских индейцев (мужчин) с наложением кривой нормального распределения с той же средней и той же дисперсией [2].

изображает так называемую *нормальную частоту*, или *нормальную плотность*, и имеет характерную симметричную колоколообразную форму. На фиг. 28 можно видеть приближение к нормальному распределению частоты, которое дает ряд конкретных измерений роста американских индейцев. Если же откладываются частоты (метод 2), с которыми встречаются измерения, равные или меньшие по величине, чем данное, то мы также увидим, что эти частоты образуют эмпирическое распре-

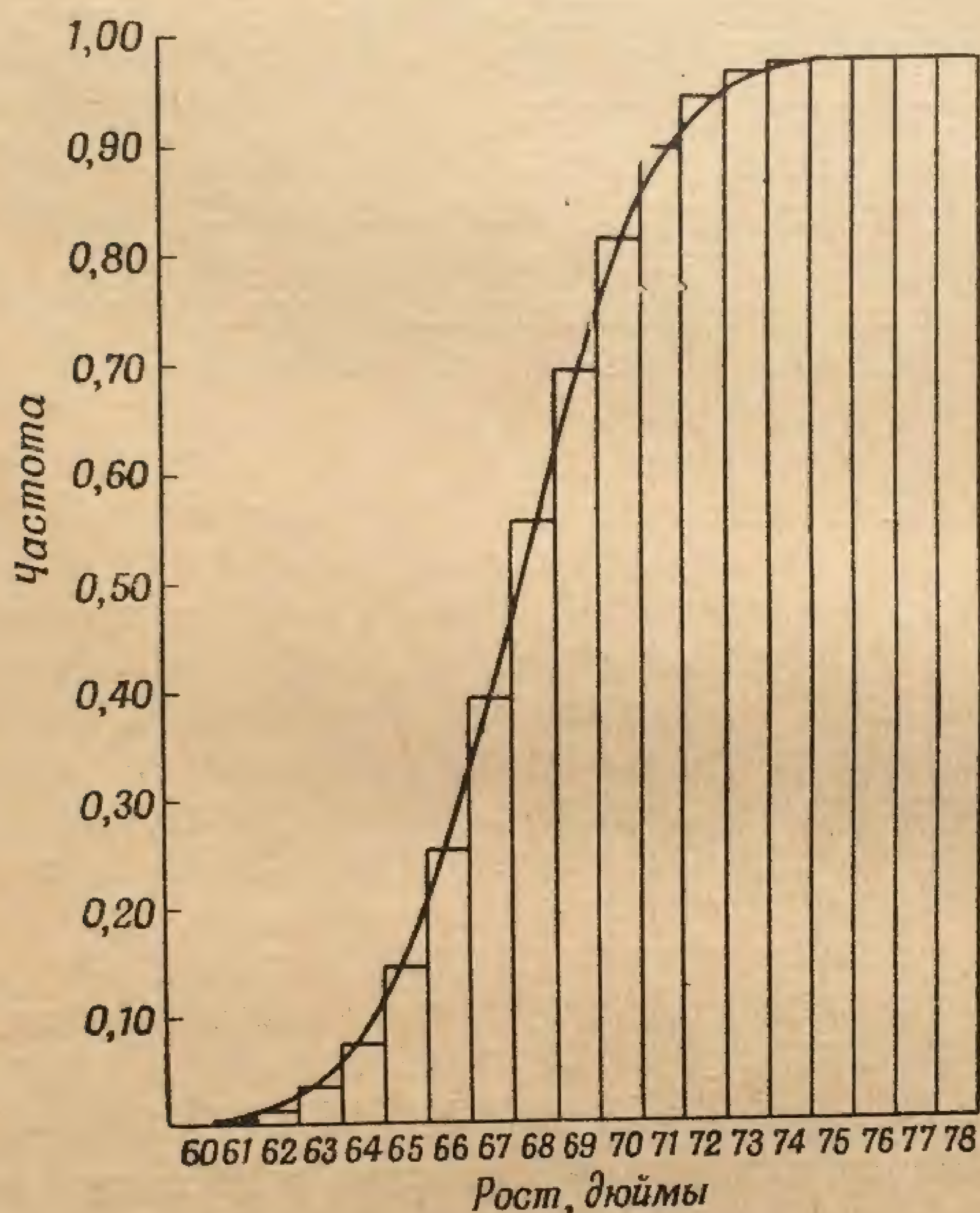
деление, стремя-
щееся к плавной кр-
тегальной функ-
примером эмпи-
измерений роста
мальному распр-

Частота

Фиг. 29.
Латинские
цев ()

При примен-
полезно знать
няется от средн-
Такой наиболее
тическое отклон-
непрерывная пе-
валы, равную $m \pm 1\sigma$,
68,3 95,5 и 99,7
зывать вероятн-

деление, стремящееся к некоторой плавной кривой. В этом случае плавная кривая имеет S-образную форму нормальной интегральной функции распределения. Фиг. 29 может служить примером эмпирического распределения (также на материале измерений роста у американских индейцев), близкого к нормальному распределению.



Фиг. 29. Схема эмпирически найденного кумулятивного распределения по росту 10 004 индейцев (мужчин) с наложением кривой нормального кумулятивного распределения [2].

При применении нормального распределения часто бывает полезно знать вероятность того, что данное измерение отклоняется от средней на расстояние, измеряемое особой единицей. Такой наиболее часто употребляемой единицей служит квадратическое отклонение σ — квадратный корень из дисперсии. Если непрерывная переменная распределена нормально, имея среднюю, равную m , и квадратическое отклонение σ , то на интервалы $m \pm 1\sigma$, $m \pm 2\sigma$ и $m \pm 3\sigma$ падает соответственно около 68,3 95,5 и 99,7% всех измерений. Благодаря этому можно указать вероятность того, что данное измерение не будет

отличаться от средней более чем на одно квадратическое отклонение и т. д.

4. Генетическая теория непрерывной изменчивости. «Мысль о том, что существование признаков с различными наследуемыми размерами обусловлено многими независимыми факторами, была высказана еще Менделем в 1865 г.» [18]. Несмотря на это, только начиная с 1908 г. экспериментальная и теоретическая основа количественных изменений начала привлекать к себе внимание генетиков; в это время Нильсон-Эле доказал наследственную природу кажущейся непрерывной изменчивости в окраске пшеницы. А в 1909 г. Иогансон в своей классической работе над причинами изменчивости размера бобов ясно разграничил наследственные и ненаследственные причины изменчивости этого признака.

Теперь мы попытаемся доказать, что различие между особями в отношении переменной с непрерывным распределением можно отнести за счет наследования одной особью дискретных потенциальных возможностей, которых нет у другой. Если мы имеем дело с совокупностью особей, между которыми возможно скрещивание, т. е. популяцией в генетическом смысле, то мы можем назвать всю сумму их *генофондом*. Мы можем также, в более узком смысле, говорить о генофонде в отношении отдельного гена или группы генов. Представим себе далее такой генофонд, который имеет то общее свойство, что все входящие в него гены способны оказывать влияние на одну и ту же физиологическую реакцию. Для простоты предположим, что изначально в этом фонде имеются гены лишь двух типов, например $g_{.1}$ и $g_{.2}$. Из этого фонда произведем ряд извлечений, каждое — из двух генов, считая, что общий итог всех извлечений определяет частоту одной особи в отношении n локусов и что исход одного извлечения, состоящего из двух генов, определяет генотип особи в отношении одного определенного локуса. Каждая особь в таком случае получает n комплексов, по два гена в каждом, т. е. всего $2n = N$ генов.

В i -м локусе генотип особи может быть либо $g_{.1}g_{.1}$, либо $g_{.1}g_{.2}$, либо $g_{.2}g_{.2}$. Если p_i — вероятность того, что в i -м локусе будет находиться ген $g_{.1}$, а $q_i = 1 - p_i$ — вероятность того, что в i -м локусе будет находиться ген $g_{.2}$, то вероятности различных генотипов будут соответственно p_i^2 , $2p_iq_i$ и q_i^2 . Если изначальный генофонд очень велик, то мы можем допустить, что p имеет одну и ту же величину для всех локусов; то же самое, очевидно, справедливо и по отношению к q . Если дело обстоит таким образом, то отсюда следует, что ве-

роятность D
кусках, пред
же образом
 $n-1$ до
 $n(p^2)^{n-1}(2pq)$
вения гетеро
весь ряд во
последователь
обращать вн
разные коли
то распредел
ление генотип
ожидаемое с
нов, равно M
 $g_{.1}$ равна 1
вероятность D
легко оказать
типов будет
 $(p+q)^2$, если
ком положен
измениться p
когда p счита
случае, т. е.
дисперсия p
меньше.

Допустим t
действие, разл
производим n
сколькxу геноти
локусу является
генов в этом L
зовем ее m_i ,
стями, получа
трем возможн
них взаимно n
но всего лишь
4 генам, прои
это $g_{.2}$, так как
этих генов) не
независимых ло
ставлять собой
переменных. В
генов аддитивн
случайных пере
личина M завис

роятность для особи оказаться гомозиготной g_1g_1 во всех n локусах, предполагая их независимыми, составит $(p^2)^n$; подобным же образом вероятность того, что особь будет гомозиготна по $n - 1$ локусам и гетерозиготна в остальном, составит $n(p^2)^{n-1}(2pq)$, так как имеется n возможных путей возникновения гетерозиготности. Можно, таким образом, показать, что весь ряд возможных генотипов вместе с их частотами дается последовательными членами разложения $(p^2 + 2pq + q^2)^n$. Если обращать внимание лишь на частоту, с которой встречаются разные количества генов типа g_1 и g_2 независимо от локуса, то распределение дается биномом $(p + q)^N$, так как распределение генотипов равно $[(p + q)^2]^n$ или $(p + q)^{2n}$. Следовательно, ожидаемое среднее число генов, например типа g_1 среди N генов, равно Np . Дисперсия же распределения числа генов типа g_1 равна Npq . Следует заметить, что в этом случае, если вероятность p неодинакова для всех локусов, как это может легко оказаться во многих случаях, то частота различных генотипов будет дана произведением $(p_1 + q_1)^2(p_2 + q_2)^2 \dots (p_n + q_n)^2$, если допустить, что все n локусов независимы. При таком положении дела средняя может оказаться такой же или измениться по сравнению с рассмотренным выше положением, когда p считалось постоянным. Но как в том, так и в другом случае, т. е. независимо от того, изменится средняя или нет, дисперсия при p , изменяющемся от локуса к локусу, будет меньше.

Допустим теперь, что каждый из двух типов генов оказывает действие, различное по величине, на то измерение, которое мы производим над особью, и что эти действия аддитивны. Поскольку генотип какой-либо особи по отношению к отдельному локусу является событием случайным, постольку действие пары генов в этом локусе представляется случайной переменной, назовем ее m_i , способной принимать три значения с вероятностями, получающимися из разложения $(p + q)^2$, соответственно трем возможным генотипам по этому локусу. Если имеется 2 таких взаимно независимых локуса, то существует 9 генотипов, но всего лишь 5 различных измерений, соответственно 0, 1, ..., 4 генам, производящим наибольшее действие; допустим, что это g_2 , так как пространственное расположение этого гена (или этих генов) не имеет значения. Если имеется n таких взаимно независимых локусов, то измерение отдельной особи будет представлять собой суммарный эффект действия многих случайных переменных. Вместе с тем, поскольку мы признали действие генов аддитивным, наше измерение окажется равным сумме этих случайных переменных, которую мы обозначим M . Так как величина M зависит от числа генов g_2 , а вовсе не от их простран-

ственного расположения, то имеется всего лишь $2n + 1$ различных значений M , несмотря на то, что существует 3^n различных генотипов. Как мы уже видели, число генов g_2 распределяется по биномиальному закону; следовательно, чаще всего встречаются промежуточные значения M . Кроме того, частота какого-либо определенного значения M определяется в зависимости от частоты, с которой встречаются соответствующие количества генов g_2 . Например, вероятность того, что M будет равна x , т. е. что окажется в наличии x генов типа g_2 , будет

$$P(M=x) = \binom{2n}{x} p^x q^{2n-x}.$$

По мере увеличения числа локусов возрастает и число возможных генов g_2 , а также число возможных генов g_1 , т. е. с увеличением n и x увеличивается и $2n - x$. В этом случае можно показать, что распределение числа генов типа g_2 стремится к нормальному. А отсюда следует, что распределение измерений станет почти непрерывным. Эта непрерывность станет полной, если под влиянием факторов среды фенотипы, получающиеся при различном числе генов g_2 , будут перекрываться. Таким образом, если мы имеем «большое» число групп аллелей, оказывающих одинаковое действие на какой-либо один признак, то мы можем ожидать, что с увеличением числа пар генов эмпирическое распределение этого признака будет стремиться к нормальному распределению.

В рассмотренной нами модели мы предполагали: 1) что генотип отдельной особи событие случайное, 2) что в каждом локусе имеются две аллели, 3) что всего имеется n независимых локусов и 4) что действие генов аддитивно. Рассмотрим эти допущения: 1) первое допущение не специфично для данной породы расщепления генов; 2) вполне возможно, что некоторые локусы будут содержать больше двух аллелей; это существенно не скажется на доказательстве, так как важнейшим следствием большего числа аллелей в каком-либо локусе будет увеличение числа возможных значений M ; 3) третье допущение может оказаться несостоятельным, если число n достаточно велико, потому что тогда некоторые группы аллелей окажутся расположенными на одной хромосоме и в пределах одной и той же семьи расщепление одной группы генов не будет независимо от расщепления другой. К счастью, это не может полностью исключить наше допущение, так как можно показать, что некоторые не являющиеся независимыми переменные (например, сцепленные гены) также стремятся к нормальному распределению; кроме того, мы вправе ожидать, что большинство из n групп

аллелей
приняли
простей
нов. Ме
между г
обладате
независи
представ
ных эфф
нантности
ния окаж
измерени
труднее в
бы домин
явление д
числу, а
абсолютно
зависело
и в этом
графике.
ственных
висит от
шкалу так
торов окру
ствие этих
шкале, так
Сама во
щую непрерыв
чает, что с
вость каког
ный характ
однородной
чиям межд
нормальное
среда не де
роятно, что
вляется собой
стоятельство
роль наслед
оно заставля
дования; од
тривать — из

5. Значен
чивости. Мь
лем и его ро

аллелей будут на самом деле независимы друг от друга; 4) мы приняли, что действие генов аддитивно, так как это является простейшей возможной гипотезой кумулятивного действия генов. Между тем возможны многие иные виды взаимодействия между генами. Например, некоторые, или многие, гены могут обладать доминантностью, и в этом случае их эффекты не будут независимо аддитивными: эффект сочетания некоторых генов представляет собой не сумму, а произведение их индивидуальных эффектов. Если бы внутри пар генов существовала доминантность, то можно было бы ожидать, что кривая распределения окажется скошенной, т. е. что эмпирическое распределение измерений будет асимметрично. Эту скошенность было бы труднее выявить при возрастании числа пар генов, даже если бы доминантность существовала в каждой паре. Если же проявление действия генов было не просто пропорционально их числу, а подчинялось бы экспоненциальному закону, так что абсолютное воздействие какого-либо гена на изучаемый признак зависело бы от наличного числа других подобных же генов, то и в этом случае возникла бы асимметрия в распределении на графике. Однако при анализе наследственных и ненаследственных компонент изменчивости выбор шкалы измерений зависит от исследователя; нередко бывает возможным выбрать шкалу так, что действие как генетических факторов, так и факторов окружающей среды оказалось бы аддитивным, хотя действие этих факторов на изменчивость, взятое по абсолютной шкале, таковым и не было.

Сама возможность построить генетическую схему, объясняющую непрерывную изменчивость, ни в коем случае еще не означает, что основа всякой изменчивости, или хотя бы изменчивость какого-либо определенного признака, носит наследственный характер. В сущности мы признаем, что и в генетически однородной популяции различия в среде могут вести к различиям между особями и что такая изменчивость может иметь нормальное распределение. Так как ни наследственность, ни среда не действуют независимо друг от друга, то вполне вероятно, что поддающаяся обнаружению изменчивость представляет собой результат их взаимодействия. К счастью, это обстоятельство не опровергает попытки количественно определить роль наследственности и среды в общей изменчивости; однако оно заставляет прибегнуть к некоторым особым методам исследования; один из них — тот, который мы сейчас будем рассматривать — известен под названием *анализа корреляций*.

5. Значение корреляции в исследовании непрерывной изменчивости. Мы признаем существование сходства между родителем и его ребенком. Такое сходство может возникнуть в силу

наследственности или действия окружающей среды. Оно может возникнуть в силу наследственности, потому что генотип потомка зависит от генотипов родителей; оно может создаться и благодаря влиянию окружающей среды, потому что среда, в которой растет и воспитывается потомок, чаще бывает сходна с той средой, в которой выросли родитель или родители, чем со средой других неродственных особей. Для того чтобы разделить эти факторы наследственности и среды, необходимо чтобы степень сходства была измерена при разных степенях родства и различных окружающих средах.

Метод для определения того, существует ли зависимость между измерениями у родителей и ребенка, и для того, чтобы оценить «силу» этой зависимости, можно построить следующим образом: предположим, что нам дан ряд измерений, произведенных на родителях и на детях. Обозначим измерение на i -м родителе через x_i , а измерение на потомке этого i -го родителя — через y_i . Допустим, что x и y оба способны принимать n различных значений. В таком случае можно построить таблицу, подобную, например, табл. 16. Эта таблица для двух переменных будет иметь n вертикальных рядов, соответствующих n значениям x (измерения на родителях) и n горизонтальных, соответствующих n значениям y (измерения на детях), а всего n^2 клеток. Каждую пару измерений, скажем x_i и y_i , можно внести в одну и только в одну клетку, а именно в ту, которая по вертикали соответствует измерению на родителях, а по горизонтали — измерению на ребенке. Для каждого горизонтального и для каждого вертикального ряда существует средняя и дисперсия. Если x и y независимы, то тогда все средние для горизонтальных рядов равны между собой, так же как и все средние вертикальных рядов; конечно, в каждой конкретной совокупности данных они будут колебаться в зависимости от случайного состава выборок. С другой стороны, если x и y не независимы, то средние для горизонтальных рядов будут различны; то же самое будет наблюдаться и по вертикали.

Рассмотрим теперь процесс, состоящий в том, что для каждого значения x (т. е. для каждого вертикального ряда) в популяции x -ов мы определяем среднюю величину y в совокупности тех y -ов, которые соответствуют данному фиксированному значению x . Эти средние можно нанести на график, откладывая их над соответственными x -ми, и затем соединить полученные точки. Получающаяся при этом линия называется *линией регрессии*, и мы предположим для настоящего случая, что она прямая, хотя в общем случае это не обязательно. Линия регрессии, если бы она была известна, показала бы, можно ли предсказать заранее, какой будет величина y для данного значения x . Предсказываемая величина может изменяться от слу-

чая к слу
регрессии
называе
ции постро
линия рег
если лини
Вообщ
двумя пер
оценку; в
нимаем от
двух диспе
же служит
зависят др
как средне
ных каждая

самой форм
жительные
нениями y ,
изменяются
что минус
чаще, чем м
коварианца
ческой средн
квадратный
сию y . Если
числения ви
циента корре

где n — число
Оценка ко
редко окажется
«истинный» к
ние. Необходи
мость коэфф
В биологии по
ляции, вообще
величины, рав
дать лишь у 5
оценок в том
для всей попу
нулю.

чая к случаю, и мы хотим иметь меру полезности данной линии регрессии для целей предвидения. Такой мерой является так называемый *коэффициент корреляции*. Коэффициент корреляции построен так, что он имеет значение, близкое к нулю, если линия регрессии не пригодна для предсказаний, и близкое к ± 1 , если линия регрессии позволяет делать точные предсказания.

Вообще говоря, «истинный» коэффициент корреляции между двумя переменными нам неизвестен. Но мы можем дать ему оценку; в качестве оценки коэффициента корреляции r мы принимаем отношение коварианцы к геометрической средней из двух дисперсий, т. е. из дисперсии x и дисперсии y . Коварианца же служит для измерения того, в какой мере изменения x и y зависят друг от друга. Математически коварианца определяется как среднее значение произведения двух переменных, отсчитанных каждая от своей средней, т. е. $\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})/n$. Из

самой формулы ясно, что коварианца будет большой, если положительные отклонения x сочетаются с положительными отклонениями y , или отрицательные — с отрицательными. Если x и y изменяются независимо один от другого, то мы можем ожидать, что минус с минусом и плюс с плюсом будут сочетаться не чаще, чем минус с плюсом и плюс с минусом. В этом случае коварианца будет близка к нулю. Что же касается геометрической средней из дисперсий, то она представляет собой просто квадратный корень из произведений дисперсии x на дисперсию y . Если формулу написать в наиболее удобном для вычисления виде, то данное выше определение оценки коэффициента корреляции равносильно следующему выражению:

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{[n \sum x^2 - (\sum x)^2][n \sum y^2 - (\sum y)^2]}} \quad (\text{IX.5.1})$$

где n — число пар измерений.

Оценка коэффициента корреляции, полученная из выборки, редко окажется равной нулю даже и тогда, когда известно, что «истинный» коэффициент корреляции имеет именно это значение. Необходимо поэтому определить статистическую значимость коэффициента корреляции, полученного из выборки. В биологии под статистически значимым коэффициентом корреляции, вообще говоря, понимают коэффициент корреляции такой величины, равную которой или большую можно было бы ожидать лишь у 5% (или 1%) среди бесконечного числа подобных оценок в том случае, когда истинный коэффициент корреляции для всей популяции, из которой были взяты выборки, равен нулю.

Необходимо признать, что сам по себе коэффициент корреляции представляет собой чисто математическую характеристику соотношения между двумя переменными и не содержит никаких указаний на причину и следствие. То обстоятельство, что две переменные стремятся к одновременному увеличению или уменьшению, вовсе еще не означает, что одно из них непременно представляет собой непосредственное или косвенное следствие другого. Это просто может означать, что оба явления одинаково реагируют на какой-то третий фактор. Как же мы можем использовать анализ корреляции для определения различий, вызываемых наследственностью и средой, если каждая из них или обе вместе одинаково могут обусловить сходство измерений на родителях и на ребенке? При отсутствии дополнительных сведений один лишь коэффициент корреляции не дает возможности разделить эти две причины изменчивости, если известно, что действовали они обе. Вместе с тем сравнительный обзор ряда коэффициентов корреляции, полученных из данных, в которых изменялась наследственная зависимость, может обогатить наши знания. Так, например, если первостепенная роль в изменчивости принадлежит наследственности, то мы должны ожидать, что корреляция между отцом и его родным сыном будет больше, чем корреляция между отчимом и пасынком, так как в последнем случае сходны только условия среды. И, напротив, если роль наследственности в наблюдаемой изменчивости незначительна, то следует ожидать, что величины корреляции в обоих случаях будут близкими. Надо заметить, однако, что в том случае, когда коэффициенты корреляции между отцом и родным сыном и отчимом и пасынком оказываются различными, это еще не дает нам безусловного права приписывать различие между коэффициентами влиянию наследственности. Мы не вправе, пользуясь этими коэффициентами корреляции, давать количественную оценку доли участия наследственности и среды в общей изменчивости, если только мы не допустим, что весь комплекс факторов, вызывающих сходство между родственниками, сводится к связывающей их наследственности. Это, однако, было бы равносильно допущению, что различные типы окружающей среды распределены случайно, иначе говоря, что все генотипы имеют одинаковую вероятность испытать на себе действие различных комплексов негенетических внутренних и внешних факторов, именуемых «средой». Принять подобное допущение за истинное — это значит переоценить действие наследственности, игнорируя факторы, которые приводят к неслучайному распределению разнообразных типов среды; к таким факторам относятся живорождение у человека, существование семьи как общественного института и расслоение человеческого общества на весьма различные со-

циальные
корреляции
срывало
ниченые
ности и сре

6. Коли

развитие —
диапазоном
дельных ге
особи от ср
лица, гетеро
неизменно о
и сестры, не
сивный ген,
тяжелую фо
нием фенилк
выделяется
если рассм
умственного
дется фактов
шие гены и
вости. Как
поведение эт
тия — соответ
обусловленны
с одинаковой
Рост. Ист
ным распреде
с точки зрения
сона над эти
теории непре
применения ст
ских данных.
В простейш
зультат кумул
ных по своей
гипотезы, мож
по росту доста
деление и что
ствовать корр
В табл. 15 при
канских индей
ваний перед
войны [2]. На с
величины и

циальные группы. Именно это обстоятельство — существование корреляции между наследственностью и факторами среды — и срывало все попытки разделить изменчивость на четко разграниченные компоненты и этим определить значение наследственности и среды в количественной стороне изменчивости человека.

6. Количественные генетические признаки. Рост и умственное развитие — два признака, обладающие у человека большим диапазоном изменчивости. Известны определенные мутации отдельных генов, приводящие к весьма заметным отклонениям особи от средних по росту и по умственному развитию. Так, лица, гетерозиготные по гену, вызывающему хондродистрофию, неизменно оказываются значительно ниже ростом, чем их братья и сестры, не имеющие этого гена. Точно также известен рецессивный ген, который в случае гомозиготности обуславливает тяжелую форму умственной отсталости, известную под названием *фенилкетонурия*, потому что при этом заболевании в моче выделяется в большом количестве пировиноградная кислота. Но если рассматривать общий размах изменчивости роста и умственного развития в любой группе населения, то мало найдется фактов, говорящих за то, что отдельные сильно действующие гены играют заметную роль в размахе общей изменчивости. Какими же мы обладаем данными в пользу того, что поведение этих двух признаков — роста и умственного развития — соответствует поведению наследственных признаков, обусловленных большим числом генов, которые действуют с одинаковой силой и притом аддитивно?

Рост. Исторически рост был первым обладающим непрерывным распределением признаком, который подвергся изучению с точки зрения генетики. Изначальные работы Гальтона и Пирсона над этим признаком заложили основу для генетической теории непрерывной изменчивости и, что еще важнее, — для применения статистических методов к исследованию биологических данных.

В простейшем виде мы можем представить себе рост как результат кумулятивного действия некоторого числа генов, сходных по своей эффективности и аддитивных. Исходя из такой гипотезы, можно, как мы видели, ожидать, что распределение по росту достаточно близко воспроизведет нормальное распределение и что между ростом родителя и потомка будет существовать корреляция. Так ли обстоит дело в действительности? В табл. 15 приведены результаты измерения роста 10 004 американских индейцев, полученные при медицинском освидетельствовании перед призывом в армию в эпоху первой мировой войны [2]. На основании этой выборки были вычислены средние величины и квадратические отклонения, которые оказались

равны соответственно 68,12 и 2,61 дюйма. Наблюдавшиеся частоты нанесены на график (см. фиг. 28) вместе с частотами, которые можно было ожидать для переменной с нормальным распределением, имеющей ту же среднюю величину и то же квадратическое отклонение, что и данные наблюдения. Соответствие наблюдавшихся и ожидаемых величин вполне хорошее. Это показывает, что нормальное распределение представляет собой достаточно хорошее приближение к эмпирическому распределению людей по росту.

Таблица 15

Распределение по росту взрослых мужчин индейцев

Рост, дюймы	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота	Рост, дюймы	Наблюдаемая частота	Ожидаемая частота
60—61	11	13	70—71	1 225	1 176
61—62	40	38	71—72	845	833
62—63	92	101	72—73	482	511
63—64	210	228	73—74	239	269
64—65	396	442	74—75	104	123
65—66	712	750	75—76	52	50
66—67	1 103	1 096	76—77	16	16
67—68	1 427	1 389	77—78	3	5
68—69	1 629	1 524	78—79	7	2
69—70	1 411	1 437			
			Всего . . .	10 004	10 003

$$\bar{x} = 68,12; s = 2,61.$$

Существует ли корреляция по росту между родителями и их детьми? Распределение по росту 1078 сыновей в соответствии с ростом их отцов представлено в табл. 16 [13]. Наличие в этой таблице дробных чисел имеет своей целью свести к минимуму ошибки и не должно вызывать недоумения. В тех случаях, когда измерение приходилось на границу между двумя классами, в каждый из них добавляли по половине единицы. По тому же правилу, если оба измерения, входящие в пару, попадали на границы интервалов, то пара разбивалась на четыре четвертушки, которые и распределялись по четырем клеткам, окружающим то место, на которое пришлась пара измерений.

Некоторые особенности этих данных выявляются уже при первом взгляде на табл. 16. Во-первых, можно заметить, что правый верхний и левый нижний квадранты таблицы содержат сравнительно мало данных; иными словами, что сочетание высоких и очень высоких родителей с сыновьями низкого и очень

Таблица 16

Распределение по росту 1078 сыновей в соответствии с ростом отцов

Рост сыновей	Рост отцов																	Итого
	58,5—59,5	59,5—60,5	60,5—61,5	61,5—62,5	62,5—63,5	63,5—64,5	64,5—65,5	65,5—66,5	66,5—67,5	67,5—68,5	68,5—69,5	69,5—70,5	70,5—71,5	71,5—72,5	72,5—73,5	73,5—74,5	74,5—75,5	
59,5—60,5	—	—	—	—	0,50	0,50	1,00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0
60,5—61,5	—	—	—	—	0,50	—	—	—	1,00	—	—	—	—	—	—	—	—	1,5
61,5—62,5	—	0,25	0,25	—	0,50	1,00	0,25	0,25	0,50	0,50	—	—	—	—	—	—	—	3,5
62,5—63,5	—	0,25	0,25	2,25	2,25	2,00	4,00	5,00	2,75	1,25	—	0,25	0,25	—	—	—	—	20,5
63,5—64,5	1,00	—	1,50	3,75	3,00	4,25	8,00	9,25	3,00	1,25	1,50	0,75	1,25	—	—	—	—	38,5
64,5—65,5	2,00	1,00	0,50	2,00	3,25	9,50	13,50	10,75	7,50	5,50	3,50	2,50	—	—	—	—	—	61,5
65,5—66,5	—	0,50	1,00	2,25	5,25	9,50	10,00	16,75	17,50	16,00	5,25	2,00	2,50	1,00	—	—	—	89,5
66,5—67,5	—	1,50	2,00	4,75	3,50	13,75	19,75	26,50	25,75	19,50	12,50	13,75	3,25	0,50	1,00	—	—	148,0
67,5—68,5	—	—	1,50	2,00	7,50	10,00	10,25	24,25	31,50	23,50	29,50	13,25	8,50	9,50	2,25	—	—	173,5
68,5—69,5	—	—	1,00	—	5,25	5,00	12,75	18,25	16,00	24,00	29,00	21,50	10,00	3,50	2,25	—	1,00	149,5
69,5—70,5	—	—	—	—	1,00	2,50	5,75	18,75	11,75	19,50	22,50	19,50	14,50	6,25	3,50	1,50	1,00	128,0
70,5—71,5	—	—	—	—	—	3,25	5,00	8,75	10,75	19,00	14,75	20,75	10,75	8,00	5,00	1,00	1,00	108,0
71,5—72,5	—	—	—	—	—	0,25	3,00	1,25	7,00	7,75	10,75	11,25	10,00	8,50	2,75	0,50	—	63,0
72,5—73,5	—	—	—	—	—	—	0,75	0,75	2,50	7,50	6,50	6,00	7,50	6,25	3,25	0,50	0,50	42,0
73,5—74,5	—	—	—	—	1,00	—	1,50	1,50	—	5,25	2,25	2,50	6,50	3,25	3,25	—	2,00	29,0
74,5—75,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00	2,00	—	2,50	0,75	1,75	0,50	—	8,5
75,5—76,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,25	0,25	—	0,50	1,00	1,00	—	—	4,00
76,5—77,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,25	0,25	1,00	—	—	1,50	—	—	4,00
77,5—78,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00	1,00	—	0,25	0,75	—	—	3,00
78,5—79,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,25	0,25	—	—	0,50
Итого	3	3,5	8	17	33,5	61,5	95,5	142	137,5	154	141,5	116	78	49	28,5	4	5,5	1078

инзкого роста (или наоборот) встречается сравнительно редко. Во-вторых, данные таблицы имеют тенденцию скапливаться вдоль диагонали, идущей от левого верхнего угла к правому нижнему. Такие наблюдения указывают на существование положительной связи этих двух измерений. Эту связь можно измерить с помощью коэффициента корреляции, как это указывалось выше. В данном случае оценка коэффициента корреляции для выборки равна 0,51.

Выше было показано, что если рост является результатом кумулятивного действия большого числа генов, то, согласно генетической теории, необходимо наличие положительной корреляции; но мы не должны упускать из виду и такие факторы, как питание, которые (по причинам культурным и экономическим), по всей вероятности, одинаковы, что ведет к усилению сходства между родственниками по сравнению с чужими (ср. гл. IV, п. 2). Поэтому логично задать вопрос, можно ли отнести эту корреляцию между ростом родителей и их детей целиком или в значительной степени за счет сходства среды? Выше указан был один из методов для установления расхождений, вызываемых средой, а именно сравнение корреляций между отцом и родным сыном и отчимом и пасынком. Требования, предъявляемые к правильной постановке исследований над пасынками, мы рассмотрим в связи с такого рода исследованиями в области умственного развития. Другой метод, которым можно воспользоваться, состоит в сравнении влияния различных видов среды на фоне одного и того же генотипа, как это бывает, когда идентичные близнецы воспитываются порознь. При этом оказывается, что корреляция между ростом идентичных близнецов, выросших порознь, — $r = 0,969$, — не отличается существенно от той, которая получается для идентичных близнецов, воспитанных вместе — $r = 0,932$ (ср. табл. 63). Поэтому мы можем считать, что в тех условиях среды, при которых проводилось это исследование, главнейшей причиной изменчивости роста была наследственность. Обстоятельства, ограничивающие возможность обобщать выводы, полученные на идентичных близнецах, мы рассмотрим в гл. XVI.

Умственные способности. Возможно, что ни по какому другому признаку люди не отличаются друг от друга так сильно, как в реакциях сознания на внешние стимулы. Эту сознательную или волевою реакцию на изменение обстановки или на повторение уже известной можно назвать «уровнем умственного развития». Это определение включает в себя также способность создавать новые пути поведения на основе использования прежнего опыта.

Мы можем разделить эту способность на общее умственное развитие и специальные способности. Такое разделение является

несколько исклю-
исключить из
способности», в
кое мастерств
всего будем им
со сложностям
затрагивают о

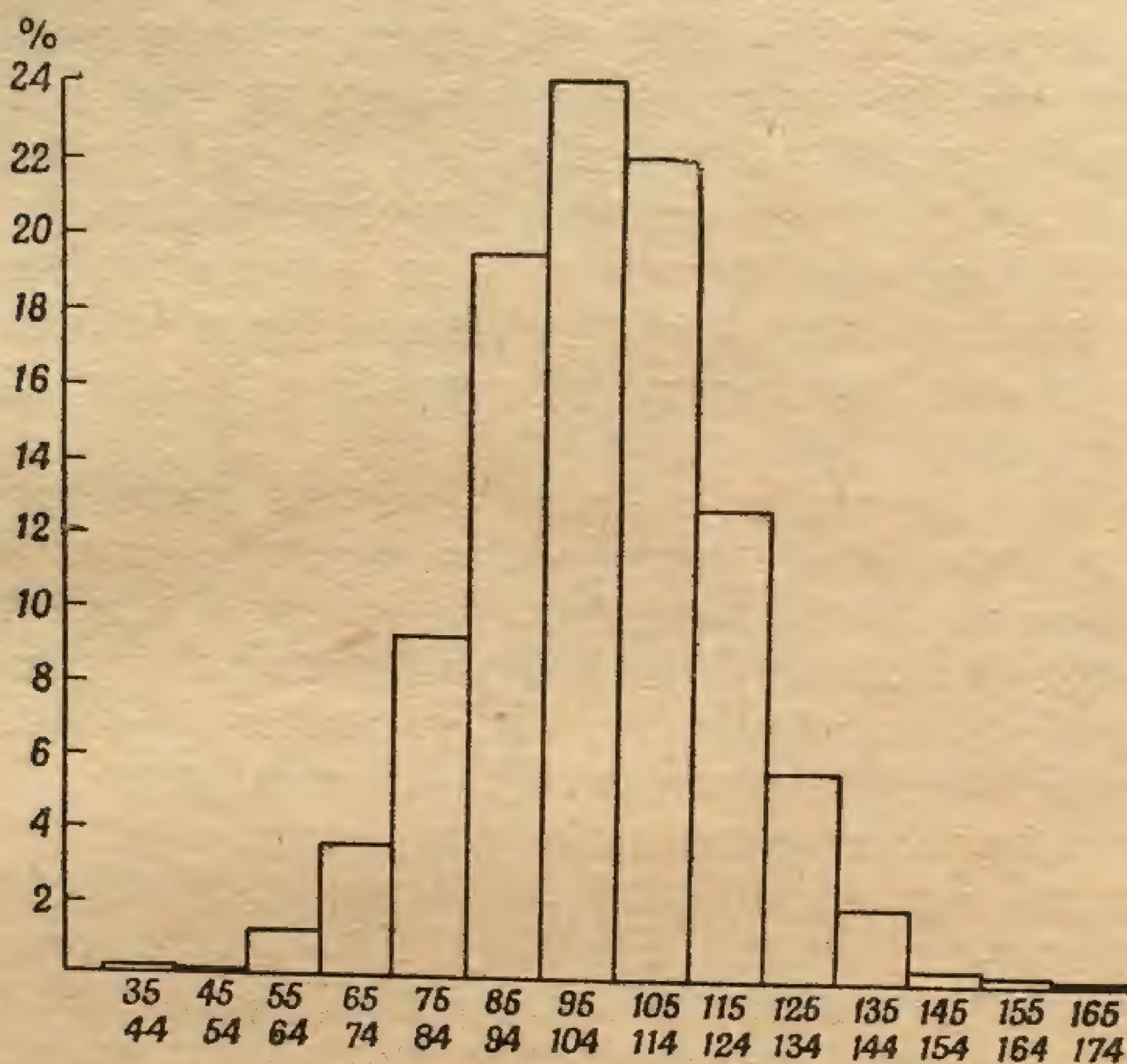
Оценить р
умственного ра
в определении
тельного значе
следует опреде
масштаб или
вать. При обо
Однако умстве
ясного определ
единицы измер
способности, да
все вообще оп
положении дел
ная нами един
знак, который
общепринятой
смысле слова я
т. е. отношение
тестов, к хроно
ния умственных
при помощи ко
Идеальный тес
удовлетворять
интеллектуальн
взятых лиц-свер
гическим возра
брать для люб
любого из них
давать одинако
тия на всех ст
существующих
мальным треб
в условиях той
работаны. Так
едва ли примен
дло в деревне
Сознавая во
следующий воп
личия в показа

несколько искусственным и условным, но оно даст возможность исключить из дальнейших обсуждений эти «специальные способности», в качестве примеров которых можно назвать высокое мастерство в искусстве, ремеслах и т. п. Мы же прежде всего будем иметь дело с врожденной способностью справляться со сложностями социальной жизни в той мере, в какой они затрагивают отдельных членов человеческого общества.

Оценить роль наследственности в определении общего умственного развития значительно труднее, чем оценить ее роль в определении роста. Прежде чем приступить к оценке относительного значения наследственности и среды для изменчивости, следует определить, какой признак мы будем измерять и какой масштаб или единицу измерения мы предполагаем использовать. При обсуждении роста это не вызывало затруднений. Однако умственным способностям нельзя дать такого точного и ясного определения, как росту; нет у нас и вполне объективной единицы измерений для этого признака. Определение общей способности, данное выше, страдает той же туманностью, как и все вообще определения умственных способностей. При таком положении дел мы не можем быть уверены в том, что выбранная нами единица измерения действительно измеряет тот признак, который нас интересует. В настоящее время наиболее общепринятой мерой умственных способностей в широком смысле слова является показатель умственного развития (I. Q.), т. е. отношение интеллектуального возраста, измеренного рядом тестов, к хронологическому возрасту. Качество единицы измерения умственных способностей полностью зависит от тех тестов, при помощи которых определяется интеллектуальный возраст. Идеальный тест интеллектуального возраста должен был бы удовлетворять таким минимальным требованиям: 1) средний интеллектуальный возраст для некоторой совокупности наудачу взятых лиц-сверстников должен близко совпадать с их хронологическим возрастом; 2) такую совокупность можно было бы брать для любого возраста, и она должна удовлетворять для любого из них тому же требованию и 3) совокупность должна давать одинаково достоверный показатель умственного развития на всех ступенях интеллектуального возраста. Ни один из существующих тестов не удовлетворяет полностью этим минимальным требованиям. Кроме того, тесты пригодны лишь в условиях той серии исследований, для которой они были выработаны. Так, тест, созданный для исследований горожан, едва ли применим к группе лиц, начало жизни которых прошло в деревне.

Сознавая все эти затруднения, мы все же можем поставить следующий вопрос: «Имеются ли поддающиеся выявлению различия в показателе I. Q., которые можно было бы отнести за

счет наследственности?» На фиг. 30 показано распределение показателя I. Q. для 2904 лиц различного возраста. Общий характер распределения весьма близок к нормальной кривой. Обычно такое распределение подразделяется на три отрезка: 1) недостаточные умственные способности (I. Q. ниже 70), 2) средние способности и 3) высокие способности (I. Q. выше 140). Мы попытаемся найти данные, свидетельствующие о роли наследственности в пределах каждой из этих трех групп.



Фиг. 30. Частота распределения различных индексов умственных способностей среди населения США.

Термен [16] и Голлингсворс [7] на большом материале изучали группу лиц с высокими способностями. Термен выбрал группу высокоодаренных детей, у которых I. Q. было выше 140,0, и провел длительное исследование их физических и умственных признаков. Он установил, что высокая одаренность этих детей оставалась неизменной и на всех дальнейших этапах его исследования. Кроме того, он заметил, что потомки этих более одаренных лиц в свою очередь были заметно выше среднего уровня по своим умственным способностям. Средняя величина I. Q. этих потомков была приблизительно равна 128. При таких данных напрашивается вывод, что у одаренных родителей рождаются одаренные дети; однако мы не можем решить, в какой мере это зависит от наследственности, а в какой — от среды.

В отношении другой крайней группы — лиц с пониженными способностями — в течение долгого времени подозревали, что

ее члены обыкновенно. Ряд исследований Пенроза [14] проведенное с пробандов истинцы для деф... главная причина, что люди Среди дефект... бый интерес п... психическими «аклиническое... статьи по кул... среди родителей уровней умст... дефективными... следующий в... потомки кото... ских лечебни... 31% родителей ков являются тию. Очевидн... данных, анал... Термена и Г... умами.

Наиболее тельного знач... шении умстве... клонений от н... помощи метод... наиболее удов... и Лихи [9]. Ре... Прежде чем... требования, к... сынков, чтобы... назначению. З... 1) пасынки и... семье с доста... испытать на с... 2) размещени... почти без вся... следует включ... слоев общест... к одной расе... расовых разл...

ее члены обычно рожают детей также с пониженными способностями. Ряд исследований подтвердил это подозрение; из этих исследований два заслуживают особого упоминания. Это обзор Пенроза [14] и исследование умственно-дефективных в Огайо, проведенное Гальперном [4]. В обоих исследованиях в качестве пробандов использовали лиц, помещенных в специальные лечебницы для дефективных; в связи с этим следует упомянуть, что главная причина помещения в дома умалишенных — это признание, что люди не могут нести ответственности за свои поступки. Среди дефективных, изучавшихся этими исследователями, особый интерес вызывают те, которые не страдали физическими и психическими заболеваниями; эта группа называется по-разному: «аклиническое слабоумие», «простое первичное слабоумие», «отсталые по культурному развитию». Пенроз определил, что 37,1% среди родителей слабоумных сами находились на грани низких уровней умственного развития, а 15,1% родителей были явно дефективными. Гальперн из своих данных о слабоумных сделал следующий вывод: «Исследуя умственное состояние родителей, потомки которых пополняют ряды слабоумных в психиатрических лечебницах, мы не можем уйти от признания того, что 31% родителей сами дефективны и что 59% детей от таких браков являются дефективными и отсталыми по умственному развитию. Очевидно, что выводы, которые можно сделать из этих данных, аналогичны выводам, вытекающим из исследований Термена и Голлингсворса над высоко одаренными индивидуумами.

Наиболее благоприятные данные для исследования сравнительного значения факторов наследственности и среды в отношении умственных способностей дает не изучение крайних отклонений от нормы, а исследование промежуточной группы при помощи метода «пасынков». Среди различных работ этого типа наиболее удовлетворительными следует считать работы Беркса [1] и Лихи [9]. Результаты этих исследований приведены в табл. 17. Прежде чем обсуждать эти результаты, следует рассмотреть требования, которым должны удовлетворять исследования пасынков, чтобы можно было считать их отвечающими своему назначению. Эти требования были перечислены Осборном [12]: 1) пасынки и падчерицы должны находиться в принявшей их семье с достаточно раннего возраста, чтобы сравнительно мало испытать на себе влияние той семьи, из которой они родом; 2) размещение детей в приемные семьи должно происходить почти без всякого отбора; 3) в состав исследуемого материала следует включать семьи (приемных родителей) из различных слоев общества; 4) приемные дети должны принадлежать к одной расе и национальности, чтобы исключить влияние расовых различий на изменчивость. Из всех известных нам

исследований приемшей работы Беркса и Лихи лучше всего отвечают этим требованиям.

Таблица 17

Корреляция умственных способностей
у родителей и родных детей и у родителей
и приемшей

Умственные способности	Исследуемая группа (родители и приемши)		Контрольная группа (родители и родные дети)	
	<i>r</i>	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>N</i>

Данные Беркса [1]

Отцы	0,07	178	0,45	100
Матери	0,19	204	0,46	105

Данные Лихи [9] (оценка по тесту Отиса)

Отцы	0,15	178	0,51	175
Матери	0,20	186	0,51	191

При изучении табл. 17 сразу видно, что корреляция между родителем и его ребенком значительно выше в контрольной группе по сравнению с исследуемой. Контрольная группа была подобрана так, чтобы обеспечить сравнимость в отношении расы, возраста ребенка, культурного уровня, рода занятий и образования. Эта существенно более высокая корреляция, по-видимому, указывает на то, что в пределах этой группы наследственность является важным фактором, определяющим сходство умственных способностей детей и родителей. Данные исследований о приемах не единственные, указывающие на важное значение наследственной одаренности для умственного развития. Кое-какие добавочные данные, относящиеся к проблеме влияния наследственности и среды на умственные способности, можно найти и в исследованиях над близнецами. Результаты таких исследований рассмотрены в главе о близнецах. Сейчас достаточно сказать, что работа над близнецами приводит исследователя по существу к тем же выводам, а именно, что главнейший источник изменчивости умственных способностей следует искать в наследственных различиях.

7. Современное состояние исследований непрерывной изменчивости у человека. Современное состояние наших знаний

о непрерывной изменчивости у человека. Работы по генетике, в частности, во всем мире, между прочим, в области действия, все же не являются исключением в конкретном смысле, а в большинстве случаев труднее, чем в переменных, хотя и не человека, но, тем не менее, наши исследования наследственности в этих областях очень не

1. Burks B. S., Development, 27
2. Davenport C., the World
3. Fisher R. A., Hafner Pu
4. Halperin S. L., ciency, 50, 8
5. Hoel P. G., In Sons, Inc.,
6. Hogben L., Na
7. Hollingsworth and nurture
8. Kendall M. G., Griffin & C
9. Leahy A. M., 236—308 (1
10. Mather K., St Publishing
11. Mather K., Bio
12. Osborne F., P
13. Pearson K., Le (1903).
14. Penrose L. S., (Coldchester H. M. Statist

о непрерывной изменчивости у человека было прекрасно резюмировано Райтом [18], который пишет: «Представление о том, что генетическая слагаемая в количественной изменчивости зависит, вообще говоря, от множества локусов, распределенных между хромосомами, в настоящее время можно считать отвечающим действительности. Но полного удовлетворения эта теория все же не дает. Это происходит от того, что прийти к определенным выводам относительно деталей генетической картины в конкретных случаях, даже после очень больших усилий, чрезвычайно трудно. Эта трудность коренится в большом количестве переменных, с которыми приходится иметь дело». Короче говоря, хотя мы и признаем, что количественная изменчивость человека, несомненно, частично имеет наследственную основу, однако наши успехи в четком разграничении наследственных и ненаследственных слагаемых в изменчивости в конкретных случаях очень невелики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burks B. S., The relative influence of nature and nurture upon mental development, 27th Yearbook Nat. Soc. Stud. Educ., Part I, pp. 219—318, 1928.
2. Davenport C. B., Love A. G., The Medical Department of the U. S. Army in the World War, Vol. 15, Statistics. Part I. Army anthropology, Washington, Government Printing Office, 1921.
3. Fisher R. A., Statistical methods for research workers, 11th ed., New York, Hafner Publishing Co., 1950.
4. Halperin S. L., A clinico-genetical study of mental defect, Am. J. Ment. Deficiency, 50, 8—26 (1945).
5. Hoel P. G., Introduction to mathematical statistics, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1947.
6. Hogben L., Nature and nurture, Rev. ed. London, Allen & Unwin, Ltd., 1939.
7. Hollingsworth L. S., The significance of deviates. См. Intelligence: its nature and nurture: 39th Yearbook Nat. Soc. Stud. Educ., Part I, pp. 43—66 (1940).
8. Kendall M. G., The advanced theory of statistics, Vol. I, 3d ed., London, Griffin & Co., Ltd., 1947.
9. Leahy A. M., Nature-nurture and intelligence, Genet. Psychol. Monogr., 4, 236—308 (1935).
10. Mather K., Statistical analysis in biology, 2d ed., New York, Interscience Publishing Co., 1947.
11. Mather K., Biometrical genetics, New York, Dover Publications, Inc., 1949.
12. Osborne F., Preface to eugenics, Rev. ed. New York, Harper & Bros, 1951.
13. Pearson K., Lee A., Inheritance of physical characters, Biometrika, 2, 357—463 (1903).
14. Penrose L. S., A clinical and genetic study of 1,280 cases of mental defect (Coldchester survey), Spec. Rep. Ser. Med. Res. Council, No. 229, London, H. M. Stationery Office, 1938.

15. Snedecor G. W., Statistical methods, 4th ed., Ames, Iowa State College Press, 1946.
16. Terman L. M. (ed.), Genetic studies of genius, Vols 1—4, Palo Alto, Calif. Stanford University Press, 1925—1947.
17. Terman L. M., Merrill M., Measuring intelligence, Boston, Houghton Mifflin Co., 1937.
18. Wright S., The genetics of quantitative variability. См. Reeve E. C. R., Waddington C. H. (eds.), Quantitative inheritance, pp. 5—41, London, H. M. Stationery Office, 1952.

В гл.
чины, по
большого
века гора
гены мог
одна хро
располож
пленными
в одной и
ограничен
женные в
при скрещ
гена, могу
в тех случ
другого.
Два ге
ной перед
численные
могут быть
частым из
сестрински
этот посег
они подвер
синговера
использует
ния в хром
Сцеплен
1) если два
в одной и т
их называю
положных
называют с
зависимо о
В этой п
блемы, воз
века; 2) со

ГЛАВА X

Сцепление

В гл. IX мы рассматривали ожидаемые относительные величины, получающиеся при независимом расщеплении двух или большего числа генов. Однако известно, что число генов у человека гораздо больше числа хромосом, и, следовательно, не все гены могут быть независимы друг от друга. Иными словами, одна хромосома должна содержать в себе много генов. Гены, расположенные в одной и той же хромосоме, называются *сцепленными*. Очевидно, что на поведение двух генов, находящихся в одной и той же хромосоме, налагаются известные физические ограничения, которые не распространяются на гены, расположенные в разных хромосомах. Поэтому соотношения генотипов при скрещиваниях, в которых рассматриваются два сцепленных гена, могут сильно отличаться от соотношений, наблюдаемых в тех случаях, когда гены расщепляются независимо один от другого.

Два гена могут быть *тесно сцеплены*, т. е. при наследственной передаче обусловленные ими изначальные генетические численные соотношения почти всегда сохраняются, или же они могут быть *слабо сцеплены*, и эти отношения могут подвергаться частым изменениям в результате посегментного обмена не-сестринскими хроматидами гомологичных пар хромосом. Если этот посегментный обмен происходит, то о генах говорят, что они подверглись перекресту или *кроссинговеру*. Частота кроссинговера между двумя генами — *коэффициент рекомбинации* — используется в качестве меры их пространственного расположения в хромосоме.

Сцепленные гены могут встречаться в одной из двух фаз: 1) если два гена, сцепление которых мы определяем, находятся в одной и той же хромосоме из пары гомологичных хромосом, то их называют *сцепленными*; если же они расположены в противоположных членах той же пары гомологичных хромосом, то их называют *отталкивающимися*. Сцепление можно установить независимо от фазы.

В этой главе мы задаемся целью рассмотреть: 1) общие проблемы, возникающие с открытием явления сцепления у человека; 2) современные методы анализа сцепления; 3) состояние

наших знаний о сцеплении у человека; 4) применение этих знаний к другим генетическим проблемам.

1. Общие задачи по установлению сцепления у человека. Изучение сцепления в каком-либо организме ставит две различные, хотя и взаимно связанные проблемы: установление наличия сцепления и оценка частоты рекомбинации. Решение этих проблем у человека связано с трудностями в силу: 1) малого числа потомков от одного брака и вытекающей отсюда необходимости пользоваться сводным материалом; 2) нашей неспособности во многих случаях определить, находятся ли рассматриваемые гены в фазе сцепления или отталкивания в каждом конкретном случае и 3) систематических (направленных) ошибок, присущих тем особым приемам, которыми часто пользуются при собирании данных о человеке. Поэтому методы, применяемые для изучения сцепления у человека, не только должны быть логически выведены из тех общих проявлений, которых можно ожидать от сцепленных генов, но должны также давать возможность преодолеть и перечисленные выше затруднения.

Вообще говоря, сцепление можно установить лишь в таких браках, которые открывают возможность возникновения новых фенотипов путем кроссинговера. Это означает, что по крайней мере хотя один из родителей должен быть дважды гетерозиготен, т. е. один из родителей должен быть гетерозиготным по каждой из двух групп аллелей, для которых нужно установить сцепление. Кроме того, если мы имеем дело с такими группами аллелей, в которых один из аллелей является доминантным по отношению к другому, то не все типы скрещиваний, включающие двойных гетерозигот относительно этих двух локусов, дадут сведения о сцеплении. Говоря точнее, явление сцепления можно обнаружить лишь при таких браках, когда: 1) оба родителя двойные гетерозиготы; 2) один из родителей дважды гетерозиготен, а другой гетерозиготен относительно одного, но гомозиготен относительно другого рецессивного аллеля; 3) один из родителей дважды гетерозиготен, тогда как другой гомозиготен по обоим рецессивным генам.

Первый этап доказательства при всех методах, устанавливающих неполное сцепление у человека, направлен на то, чтобы определить, как ожидаемые соотношения фенотипов при определенном типе скрещиваний (если предположить, что гены сцеплены между собой с частотой рекомбинации, равной χ) отличаются от соотношений, которые имели бы место в отсутствие сцепления. Изменения в относительной частоте фенотипов в результате сцепления будут различны в зависимости от 1) типа брака, 2) фазы сцепления и 3) наличия доминантности. Эту зависимость ожидаемых соотношений от этих трех переменных

можно пояснить, взяв, например, $TtWw \times TtWw$. Что T и W связаны, что T и W связаны, бинации равны (кроссинговера) возможных фенотипов четырех гетерозигота, та tww . Двойная гетерозигота, та меты TW и tww кроссоверные гамет равна χ . В скрещивания и ту же T и W скорее на мы нашли бы гамет в результате бы место категории частота различных показана в табл.

Частота

Фаза	
Сцепление	
Отталкивание	(1 -

В качестве другого примера, фазы скрещивания, соотношения фенотипов типа $TtWw \times TtWw$ доминантные гены T и W в двойной гетерозиготе. В этом случае тип скрещивания, но теперим, примем, что два одинаково частоты фенотипы TW и tww кроссоверные гаметы. Следует заметить, что кроссоверные гаметы в результате деления фенотипов

можно пояснить следующим примером: рассмотрим брак $TtWw \times ttww$, где T доминирует над t , а W — над w . Допустим, что T и W связаны в двойной гетерозиготе и что частота рекомбинации равна $\chi(1 - \chi)$ — это частота гамет, не испытавших кроссинговера). При таком типе скрещивания частота различных возможных фенотипов среди потомков зависит только от частоты четырех классов гамет, которые производит двойная гетерозигота, так как $ttww$ производит гаметы лишь одного рода tw . Двойная гетерозигота производит как некроссоверные гаметы TW и tw , общая частота которых равна $(1 - \chi)$, так и кроссоверные гаметы, т. е. гаметы Tw и tW , общая частота которых равна χ . Если бы мы рассматривали тот же тип скрещивания и ту же частоту рекомбинаций, но предполагали бы, что T и W скорее находятся в фазе отталкивания, чем сцепления, то мы нашли бы обратное соотношение, при котором категории гамет в результате кроссинговера при наличии сцепления заняли бы место категорий без кроссинговера при отталкивании. Частота различных фенотипов, ожидаемых от такого скрещивания, показана в табл. 18.

Таблица 18

Частота различных фенотипов при скрещивании

Фаза	Частота фенотипа				Итого
	TW	Tw	tW	tw	
Сцепление . . .	$(1 - \chi)/2$	$\chi/2$	$\chi/2$	$(1 - \chi)/2$	1
Отталкивание	$\chi/2$	$(1 - \chi)/2$	$(1 - \chi)/2$	$\chi/2$	1

В качестве другого примера, показывающего значение типа скрещивания, фазы сцепления и наличия доминантности для ожидаемого соотношения фенотипов, рассмотрим скрещивание типа $TtWw \times Ttww$. Как и в первом случае, предположим, что гены T и W доминируют над своими аллелями, что они связаны в двойной гетерозиготе и что частота рекомбинации равна χ . В этом случае типы и соотношение числа разных гамет, производимых гетерозиготой, остаются теми же, что и в предыдущем примере, но теперь другой родитель в состоянии производить два одинаково частых типа гамет, Tw и tw . Это приводит к тому, что фенотипы TW и Tw будут встречаться чаще (табл. 19).

Следует заметить, что в обоих примерах, если $\chi = \frac{1}{2}$, т. е. кроссоверные гаметы так же часты, как некроссоверные, то распределение фенотипов будет таким же, как и при независимо

расщепляющихся генах. Таким образом, если между двумя генами существует лишь случайное сцепление и если частота кроссинговера лишь незначительно меньше, равна или незначительно больше 52%, то лишь в крайне редко встречающихся условиях можно было бы показать наличие такого сцепления.

Таблица 19

Частота различных фенотипов при скрещивании $TtWw \times Ttww$

Фаза	Частота фенотипа				Итого
	TW	Tw	tW	tw	
Сцепление . . .	$(2 - \chi)/4$	$(1 + \chi)/4$	$\chi/4$	$(1 - \chi)/4$	1
Отталкивание	$(1 + \chi)/4$	$(2 - \chi)/4$	$(1 - \chi)/4$	$\chi/4$	1

Эти краткие рассуждения позволят составить перечень тех минимальных условий, которым должен удовлетворять тест на наличие сцепления у человека. Такой тест должен: 1) быть независимым от фазы; 2) учитывать различия в соотношении фенотипов, порождаемые доминантностью; 3) отражать влияние различных типов скрещиваний на частоту интересующих нас фенотипов; 4) давать возможность объединять данные по группе семей, так как одна семья редко содержит в себе все возможные фенотипы, причем, если даже это имеет место, не представляется возможным определить, имеем ли мы дело с независимыми или слабо сцепленными генами, и 5) учитывать направленные ошибки, вносимые в материал методами его сбора.

2. Методы исследования сцепления. Первый математически правильно построенный метод определения сцепления был предложен Бернштейном [3]. Этот метод, равно как и последующие, предложенные Винером [38] и Хогбенем [21], требовал обязательно наличия данных по двум поколениям. В 1934 г. Холден [17] обобщил и улучшил метод Бернштейна, не устранив, однако, необходимости в сведениях по двум поколениям. Следующей ступенью в создании эффективного теста на сцепление было введение Фишером [12—14] так называемого *показателя и*. Метод, намеченный Фишером, был в свою очередь дополнен Финни [5—11], с тем, чтобы его можно было, помимо всего прочего, применять и в таких условиях, когда не было возможности исследовать ни мать, ни отца или же можно было исследовать лишь одного из них. Позднее Бейли [1, 2] развил обобщенный метод для определения соответствующего кратного от *и*-множеств, которым можно пользоваться при установлении сцепления. Одно-

временно с эт
Пенрозом [30—
мость получен
можное влияни
исследуемые
тельно, два ме
сбросов Пенроза
создал Финни.
рых они оба пр
Фишера — Фин
из этих методов
поэтому пробле
ваться не будет
ждение оценок
тическая подгот
биологию чело
сдвоенных сброс

Метод сдвое
дующим образо
ряда семей, то
чаще других, ес
группировались
В его простейше
что мы имеем дв
щиеся в виде ф
братьев-сестер м
по их сходству
При этом кажд
только одному р
возможными аль

Т и п

 TW (или Tw (или

В с с

Если исследуе
существует прост

временно с этим направлением возник метод, предложенный Пенрозом [30—32], явной целью которого было обойти необходимость получения сведений о двух поколениях и ослабить возможное влияние различий в возрасте, в котором проявляются исследуемые признаки. В настоящее время имеются, следовательно, два метода исследования сцепления — метод сдвоенных сибсов Пенроза и то видоизменение метода Фишера, которое создал Финни. Из этих двух методов — в тех условиях, в которых они оба применимы — следует отдать предпочтение методу Фишера — Финни, так как он более эффективен. Однако ни один из этих методов не дает эффективной оценки кроссинговера; поэтому проблема оценки частоты рекомбинации рассматриваться не будет. Затем, так как для того чтобы понять происхождение оценок Фишера — Финни, необходима некоторая математическая подготовка, которую не всегда имеют лица, изучающие биологию человека, то мы ограничимся изложением метода сдвоенных сибсов.

Метод сдвоенных сибсов обосновывается Пенрозом [30] следующим образом: «Если мы наудачу возьмем пары сибсов из ряда семей, то некоторые определенные пары будут попадаться чаще других, если имеется сцепление по сравнению с тем, как группировались бы изучаемые признаки при случайном отборе». В его простейшем виде метод состоит в следующем: допустим, что мы имеем две пары генов, например T и t , W и w , проявляющиеся в виде фенотипов T (или t) и W (или w). В сериях братьев-сестер мы можем сравнить всевозможные пары сибсов по их сходству или несходству в отношении данных признаков. При этом каждая пара сибсов встретится нам по одному и только одному разу в четырехпольной таблице 2×2 с четырьмя возможными альтернативами (табл. 20).

Таблица 20

Распределение пар сибсов
(метод Пенроза)

Т и п	о	$\begin{matrix} TW \\ \text{или } tw \end{matrix}$	$\begin{matrix} tW \\ w \end{matrix}$	Итого
TW (или tw)		n_1	n_2	$n_1 + n_2$
Tw (или tW)		n_3	n_4	$n_3 + n_4$
Всего		$n_1 + n_3$	$n_2 + n_4$	n

Если исследуемые гены расщепляются как независимые, то существует простая пропорциональность, т. е. вероятность, что

какая-либо пара сибсов войдет в состав n_1 или n_4 , будет равна вероятности того, что пара сибсов окажется в составе n_2 или n_3 . Если, с другой стороны, рассматриваемые гены сцеплены, то эти альтернативы не равновероятны и мы можем ждать накопления пар сибсов среди n_1 и n_4 . Что это именно так, можно показать следующим образом: допустим, что гены T и W сцеплены между собой с частотой рекомбинации χ . Рассмотрим при этом скрещивание $Ttww \times TtWw$. Если гены связаны в двойной гетерозиготе, то частоты четырех фенотипов TW , tw , Tw и tW равны $(2 - \chi)/4$, $(1 - \chi)/4$, $(1 + \chi)/4$ и $\chi/4$ (ср. стр. 142). Следовательно, при таком скрещивании вероятность того, что пара сибсов попадет в клетку n_1 , равна сумме частот $TW-TW$, $tw-tw$, $TW-tw$ и $tw-TW$ пар, т. е. $(3 - 2\chi)^2/16$. Подобным же образом вероятности для других сочетаний будут: для клетки $n_2 - (3 - 2\chi) \times (2\chi + 1)/16$; для клетки $n_3 - (3 - 2\chi)(2\chi + 1)/16$ и для клетки $n_4 - (2\chi + 1)^2/16$. Если бы мы приняли, что гены находятся в состоянии отталкивания в двойной гетерозиготе, то вероятности для клеток n_1 и n_4 поменялись бы местами, тогда как клетки n_2 и n_3 остались бы неизменными. Следовательно, избыточное число пар сибсов в клетках n_1 и n_4 по сравнению с их числом в n_2 и n_3 , — назовем его D — составит:

$$D = \frac{1}{16} \{ (3 - 2\chi)^2 + (2\chi + 1)^2 - 2(3 - 2\chi)(2\chi + 1) \} = \left(\chi - \frac{1}{2} \right)^2.$$

Точно так же можно показать, что три других типа скрещивания, позволяющих обнаружить действие сцепления, а именно $ttww \times TtWw$, $ttWw \times TtWw$ и $TtWw \times TtWw$, также приводят к превышению пар сибсов в n_1 и n_4 по сравнению с остальными клетками. Следует заметить, что в случае $\chi = \frac{1}{2}$, т. е. когда гены расщепляются независимо, $D = 0$.

Тест на сцепление попросту состоит в том, чтобы установить, существенно ли отличается наблюдаемое распределение пар сибсов между четырьмя клетками от распределения, которого следует ожидать для независимых генов. Другими словами, тест на сцепление заключается в определении того, совместимы ли частоты, устанавливаемые наблюдением, с теми, которых следует ожидать при независимости генов, а именно пропорциональны ли частоты в клетках крайним итогам. Если общее количество пар сибсов достаточно велико, скажем порядка сотни, то о значимости распределения, данного наблюдением, можно судить по χ^2 (ср. гл. XIII, п. 6):

$$\chi^2 = \frac{n(n_1n_4 - n_2n_3)^2}{(n_1 + n_3)(n_1 + n_2)(n_2 + n_4)(n_3 + n_4)}.$$

Величина χ^2 (хи-квадрат) считается значимой, если она превышает 3,841 (5-процентный уровень) или 6,635 (1-процентный

уровень). В
который со
5-процентны
ское ожида
следнем случ
числение точ
В качеств
ные табл. 21.
фером [24] с
пустим, мы х
ными.

№ семьи	А	
	А	
3	{	+
		+
		+
		+
4	{	—
		—
		—
		—

Чтобы примен
классифицировать
существования у них
в табл. 22.
Затем, присту
сопоставления с
сопоставлений вн
Всего для этих 38
143 пары сибсов
10 Зак. 3229.

уровень). Выбор уровня зависит от того риска ошибиться, на который соглашается пойти исследователь. Обычно принят 5-процентный уровень. Метод χ^2 неприменим, если математическое ожидание численности в какой-либо клетке меньше 5. В последнем случае подходящим способом проверки является вычисление точного значения вероятности (см. [15]).

В качестве примера использования метода рассмотрим данные табл. 21. Эти 38 лиц из 5 семей были исследованы Клёпфером [24] с целью определить у них MN- и ABO-антигены. Допустим, мы хотели бы знать, являются ли эти локусы сцепленными.

Таблица 21

Проверка сцепления локусов MN и ABO [24]

№ семьи	Антигены		№ семьи	Антигены		№ семьи	Антигены	
	A	M		A	M		A	M
3	+	—	5	+	+	11	—	+
	+	—		—	+		—	—
	+	—		—	—		+	+
	—	+		+	—		+	+
4	—	—		—	+		+	—
	+	+		—	+		+	+
	+	+		+	+		+	+
	—	+		+	+		+	+
	—	+	11	—	+	17	+	—
	—	+		—	—		+	—
				+	—		+	—
				+	—		+	+
				+	—		+	+

Чтобы применить метод пар сибсов, нам нужно лишь расклассифицировать все особи в зависимости от наличия или отсутствия у них антигенов M и A. Результаты этого сведены в табл. 22.

Затем, приступая к проверке, надо провести всевозможные сопоставления сибсов внутри каждой семьи. Число возможных сопоставлений внутри семьи численностью s равно $\frac{s(s-1)}{2}$. Всего для этих 38 лиц можно провести 143 сопоставления; эти 143 пары сибсов представлены в табл. 23.

В табл. 23 эти пары распределены на классы в зависимости от того, сходны ли члены пары по обоим антигенам, сходны ли они по одному и несходны по другому или же несходны по обоим. χ^2 оказался равным

$$\chi^2 = \frac{143 [(51)(15) - (47)(30)]^2}{(98)(81)(62)(45)} = 2,686.$$

Вероятность случайно получить значение χ^2 большее, чем данное, если гены действительно независимы, превышает 10 шансов на 100 (ср. табл. 39). Отсюда мы делаем вывод, что эти данные не подтверждают наличия сцепления между локусами MN и ABO.

Таблица 22

Наличие или отсутствие
антигенов М и А

№ семьи	Фенотипы потомства				Итого
	++	+-	-+	--	
3	0	3	0	0	3
4	2	0	4	1	7
5	3	1	4	1	9
11	1	4	1	2	8
17	6	5	0	0	11
Всего	12	13	9	4	38

Пенроз [32] позднее предложил вместо только что описанного здесь метода 2×2 другой метод и показал, что этот другой метод может быть в 6 раз более эффективен в раскрытии сцепления, чем метод 2×2 .

Короче говоря, этот улучшенный метод состоит в распределении пар sibсов в таблицу 3×3 , в которой девять альтернатив. Они показаны, с использованием прежних обозначений, в табл. 24.

Если рассматриваемые гены сцеплены, то должно произойти скопление пар sibсов в тех клетках, которые лежат по диагонали табл. 24, тогда как при отсутствии сцепления числа в клетках должны быть пропорциональны крайним итогам. В этом случае значимость распределения, данного наблюдением, также может быть определена по методу χ^2 . Здесь

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(o_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}},$$

где o_{ij} и e_{ij} — наблюдаемые и ожидаемые частоты в i -м горизонтальном и j -м вертикальном направлении. Числа o_{ij} и e_{ij} деляются на $n_{i.}$ и $n_{.j}$ соответственно.

$$e_{ij} = \frac{n_{i.} n_{.j}}{n}$$

В данном случае χ^2 признается значимым, если его величина превышает 9,488 (5-процентный уровень) или 13,838 (1-процентный уровень). Метод χ^2 применим ко всем тем случаям, когда некоторые из даваемых величин равны нулю; если все ожидаемые величины ниже 5, чаще применять проверку, предложенную Фишером. В последнем случае редкость события является недостатком обширного материала, деленные по этому методу.

Частота различия

Типы пар	T-T	
W-W	n_{11}	
W-w	n_{21}	
w-w	n_{31}	
Всего	$n_{.1}$	

До сих пор, при характеристике простого метода в равновесии, последствиями, но

где O_{ij} и e_{ij} — наблюдаемые и ожидаемые числа в i -м горизонтальном и j -м вертикальном ряду. Ожидаемые числа определяются из формулы

$$e_{ij} = \frac{(n_{i.})(n_{.j})}{n}.$$

Таблица 23

Распределение пар сибсов по сходству и различию фенотипов

№ семьи	Число пар сибсов ¹				Итого
	СС	СН	НС	НН	
3	3	0	0	0	3
4	7	4	8	2	21
5	9	7	13	7	36
11	7	6	9	6	28
17	25	30	0	0	55
Всего	51	47	30	15	143

$\chi^2 = 2,686$; $0,20 > P > 0,10$; число степеней свободы = 1.

¹ С — сходные; Н — несходные.

В данном случае χ^2 признается значимым, если его величина выше 9,488 (5-процентный уровень) или 11,668 (1-процентный уровень). Метод χ^2 применим во всех тех случаях, когда некоторые из ожидаемых величин выше 5; если все ожидаемые величины ниже 5, то лучше применять точную проверку, предложенную Фишером. Последний случай встречается редко, если собран достаточно обширный материал. В табл. 25 приведены данные табл. 21, распределенные по этой улучшенной схеме. Величина χ^2 оказалась рав-

Таблица 24

Частота различных фенотипов

Типы пар	T-T	T-t	t-t	Итого
W-W	n_{11}	n_{12}	n_{13}	$n_{1.}$
W-w	n_{21}	n_{22}	n_{23}	$n_{2.}$
w-w	n_{31}	n_{32}	n_{33}	$n_{3.}$
Всего	$n_{.1}$	$n_{.2}$	$n_{.3}$	n

ной 10,889, что слегка превышает 5-процентный уровень значимости. Однако отклонение произошло в направлении, противоположном тому, которое ожидали от сцепления, т. е. в диагональных клетках таблицы надо признать скорее недостаток пар сибсов, чем их избыток. Таким образом, мы вновь принуждены прийти к выводу, что между локусами MN и ABO сцепления нет.

До сих пор, применяя метод сдвоенных сибсов, мы предполагали, что для признаков, проверяемых в отношении сцепления, характерен простой тип наследования. Пенроз [32] показал, что этот метод в равной степени применим и к меристическим, или количественным, признакам, которые, несомненно, являются наследственными, но характер наследования которых не вполне

Таблица 25

Данные табл. 21, подвергнутые проверке на сцепление между локусами MN и ABO при помощи метода 3×3 для сдвоенных сибсов

Антиген М	Антиген А			Итого
	имеется у обоих	отсутствует у одного	отсутствует у обоих	
Имеется у обоих	19	21	12	52
Отсутствует у одного . . .	37	15	10	62
Отсутствует у обоих	19	9	1	29
Всего	75	45	23	143

$\chi^2 = 10,889$; $0,05 > P > 0,02$; число степеней свободы = 4.

ясен. Это можно показать на примере двух количественных признаков. Допустим, что изменчивость каждого признака носит, в основном, генетический характер и что изменения можно уложить в какую-либо единую схему измерений. Пусть g_1 и g_2 , а также h_1 и h_2 — величины этих признаков, измеренные на паре сибсов, и пусть D_g и D_h — разности внутри пары между значениями g и h соответственно. Если разности между сибсами внутри каждой пары, взятые по этим двум рядам измерений, вычислить и свести в симметрично построенную таблицу, на осях которой отложены разности между сибсами, т. е. D_g и D_h , то при отсутствии сцепления между числами в клетках и крайними итогами будет иметь место простая пропорциональность. С другой стороны, если сцепление существует, то эта простая пропорциональность окажется нарушенной, причем произойдет накопление данных вдоль диагоналей таблицы. Предложенный для измерения этого нарушения показатель называется показателем Φ и вычисляется по формуле

$$\Phi = \left\{ - \frac{n[\sum f_{gh}(D_g^2 \cdot D_h^2)]}{\sum f_g(D_g)^2 \cdot \sum f_h(D_h)^2} \right\} - 1,$$

где f_g , f_h и f_{gh} — частота разностей D_g , D_h и $D_g \cdot D_h$ (соответственно). Если сцепления нет, то Φ равно нулю, тогда как при полном сцеплении $\Phi = \frac{1}{2}$. Однако следует заметить, что в случае, если в популяции существует некоторая связь между признаками, то этим, естественно, вызывается некоторый излишек в суммах диагональных членов. В этом случае для того, чтобы

определить, с
поправку на
знаки скорре
поправка равн

где

Для проверки
ние $\Phi/\sqrt{V_\Phi/n}$
равна

Если это отно
больше своей
сцепление сущ

об

№

определить, существует ли сцепление, необходимо внести в Φ поправку на искажение, которое вызывается тем, что эти признаки скоррелированы в популяции как целом. Предлагаемая поправка равна $\Phi - r^2$,

где
$$r^2 = \frac{[\sum f_{gh}(D_g \cdot D_h)]^2}{\sum f_g(D_g)^2 \cdot \sum f_h(D_h)^2}.$$

Для проверки значимости показателя Φ вычисляется отношение $\Phi/\sqrt{V_\Phi/n} - 1$ или $(\Phi - r^2)/\sqrt{V_\Phi/n} - 1$, где V_Φ — дисперсия Φ — равна

$$V_\Phi = \frac{n^2 [\sum f_g(D_g)^4 \cdot \sum f_h(D_h)^4]}{[\sum f_g(D_g)^2 \cdot \sum f_h(D_h)^2]^2} - 1.$$

Если это отношение превышает примерно 2, т. е. если Φ вдвое больше своей квадратичной ошибки, то можно утверждать, что сцепление существует. В табл. 26 представлены в качестве при-

Таблица 26

Тест на сцепление основных генов, обуславливающих размеры уха и характер прикрепления мочки [24]

№ семьи	Мочка уха	Размер уха	№ семьи	Мочка уха	Размер уха
3	3	2	11	2	3
	1	1		3	2
	2	2		3	1
4	1	1		1	3
	1	3		1	1
	2	2		1	2
	3	2		2	2
	1	2		2	3
	1	1	17	1	2
	2	2		1	3
5	1	2		1	1
	1	2		1	3
	1	1		1	2
	1	1		1	1
	2	1		1	1
	2	2		1	3
	1	2		1	1
	1	2		1	1
	1	3		1	1
	1	3		1	1

мера на применение этого метода наблюдения Клэпфера [24] над размерами уха и прикреплением мочки уха в семьях, исследованных в предыдущем примере. Размеры ушей и прикрепление их мочек обозначены через 1, 2 и 3, что соответствует характеристикам: малые размеры (или свободные мочки), средние (или неопределенные) и большие (или приросшие). Таким образом, D_g и D_h могут принимать любое целое значение между $+2$ и -2 .

Наша задача состоит, следовательно, в том, чтобы определить, совместимо ли наблюденное распределение, показанное в табл. 27, с гипотезой отсутствия сцепления.

Таблица 27

Распределение ушей разного типа

Размер уха (D_h)	Тип мочки (D_g)					Итого
	-2	-1	0	+1	+2	
2	0	1	15	1	0	17
1	1	7	20	2	3	33
0	0	8	32	7	3	50
-1	1	7	17	5	2	32
-2	0	1	7	2	1	11
Всего	2	24	91	17	9	143

$$\Phi_{gh} = -0,192; V_{\Phi} = 9,057.$$

Мы находим, что $\Phi = -0,192$, что r^2 ничтожно по величине и что $V_{\Phi} = 9,057$. Отношение Φ к его квадратичной ошибке равно, таким образом, $-0,759$. Ясно, что мы не располагаем никакими данными, свидетельствующими в пользу сцепления, и мы вправе утверждать, что основные гены, определяющие эти два признака, не сцеплены между собой.

3. Сцепление у человека. Про два или большее число сцепленных генов говорят, что они образуют *группу сцепления*. На таких хорошо изученных видах, как дрозофила и кукуруза, было установлено, что число групп сцепления соответствует гаплоидному числу хромосом. Кроме того, было показано, что путем изучения частоты кроссинговера между генами, входящими в группу, можно определить линейный порядок расположения генов в группе сцепления. Так, например, если ген А рекомбини-

руется с геном *B* с частотой 10%, а ген *B* рекомбинируется с геном *C* с частотой 5% и вместе с тем *A* рекомбинируется с геном *C* с частотой 15%, то порядок расположения генов должен быть либо *A-B-C*, либо *C-B-A*. Величина промежутков между генами выражается в размерах частоты их рекомбинаций. Отсюда можно заключить, что у человека, поскольку число гаплоидных хромосом у него равно 24, мы можем ожидать 24 независимые группы сцепления, и в результате этого 24 топографические карты хромосом. В гаплоидном наборе 23 из этих групп сцепления соответствовали бы 23 аутосомам, а одна — половой хромосоме.

До настоящего времени у человека достаточно твердо установлена лишь одна группа сцепления, а именно та, которая соответствует половой хромосоме. Эту группу сцепления можно рассматривать как трехчленную: одна часть ее соответствует негомологичному участку *X*-хромосомы, другая — негомологичному участку *Y*-хромосомы, а третья — гомологичным участкам *X*- и *Y*-хромосом. Условно каждой из этих трех частей было дано особое название. Те гены, носителем которых является негомологичный участок *X*-хромосомы, принято называть *сцепленными с полом*; гены, прикрепленные к негомологичному участку *Y*-хромосомы, называются *порожденными Y-хромосомой*, или *голандрическими*, генами; наконец, те гены, которые присущи гомологичным участкам *X*- и *Y*-хромосом, называются *неполно или частично сцепленными с полом*. В гл. VI и VII мы указывали на методы выявления такой наследственности, и там были приведены относящиеся сюда примеры.

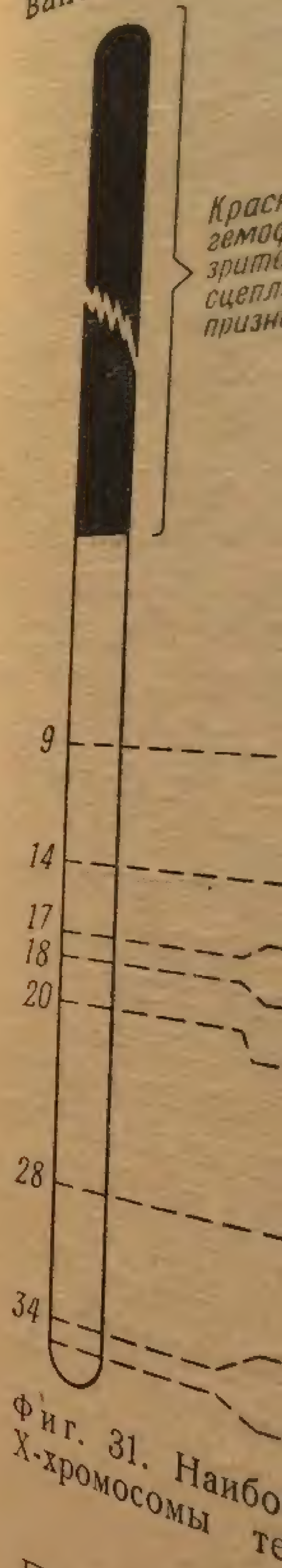
Обратимся теперь к оценке кроссинговера и к порядку линейного расположения генов, связанных с этими тремя участками. Для начала мы можем оставить в стороне голандрические гены. Наметить порядок расположения этих генов путем изучения сцепления нельзя, так как здесь нет никаких предпосылок, которые сделали бы возможным кроссинговер. При рассмотрении одних лишь сцепленных с полом генов становится очевидным, что если эти гены действительно сцеплены с полом, то они должны быть сцеплены друг с другом. Однако многие из сцепленных с полом патологических признаков редки или, в лучшем случае, не очень часты в человеческих популяциях. Отсюда следует, что семьи, в которых проявляются два или большее число этих сцепленных с полом генов, встречаются крайне редко, и, за одним лишь исключением, не было возможности оценить частоту кроссинговера, а следовательно, и установить более точно взаиморасположение каких-либо двух из числа этих генов. Этим единственным исключением является частота кроссинговера между генами, обуславливающими гемофилию и дальтонизм. Холден и Смит [20] оценили частоту рекомбинаций между этими

двумя генами в 9,8% и установили, что истинная частота лежит, вероятно, между 5 и 20%.

Мы различаем примерно 9 генов, которые можно отнести к классу не полностью сцепленных с полом генов у человека [18, 19, 23, 36]. Однако и эти гены достаточно редки, так что встретить семьи, обнаруживающие расщепление по двум и большему числу этих генов, чрезвычайно маловероятно. Все же то обстоятельство, что проявление неполно сцепленного с полом гена до некоторой степени зависит от частоты, с которой определяемый этим геном признак рекомбинируется с полом, позволяет нам сделать косвенный вывод о пространственном взаиморасположении этих 9, а может быть и больше генов. Возможно прямо или косвенно установить число кроссинговеров, необходимых для того, чтобы произвести данную серию потомков и, следовательно, оценить частоту рекомбинаций между признаком, определяемым исследуемым геном, и полом. Если затем сравнить частоту рекомбинаций у всех не полностью сцепленных с полом генов, пользуясь в качестве исходной основы определяющим пол участком хромосомы, то мы получим оценки: 1) линейного порядка расположения генов и 2) частоты рекомбинации, которую следует ожидать для каждой пары генов. Карта гомологичных участков половых хромосом у человека, построенная этим способом, показана на фиг. 31. Однако имеется по крайней мере две причины для того, чтобы подвергнуть сомнению надежность этой карты. Во-первых, Маклин [25] находит некоторую противоречивость в данных о пигментной ксеродерме. Она отмечает, что при неполном сцеплении с полом должно было бы наблюдаться: 1) преобладание пораженных мужчин, если наследственность идет от деда со стороны отца больных; 2) преобладание пораженных женщин, если наследственность идет от бабушки со стороны отца; 3) общее преобладание пораженных женщин. Маклин обнаружила среди 24 пораженных детей 16 мальчиков, когда условия соответствовали 2-му пункту, но в общей сумме лишь 17 из 39 пораженных детей оказались девочками. Таким образом, данные наблюдений не вполне соответствуют ожидаемым. Второе возражение против слишком доверчивого отношения к пространственному распределению генов, изображенному на фиг. 31, состоит в том, что, как это доказано Фишером [14], на расчеты оказывают влияние допущения, касающиеся регистрации (ср. гл. XIV).

Что касается законности такого подхода к оценке порядка линейного расположения не полностью сцепленных с полом генов, то точность или неточность предварительно построенной карты значения не имеет. Самый главный вопрос, который может быть разрешен лишь цитологически, состоит в том, представляет ли концепция неполного сцепления с полом такую гипо-

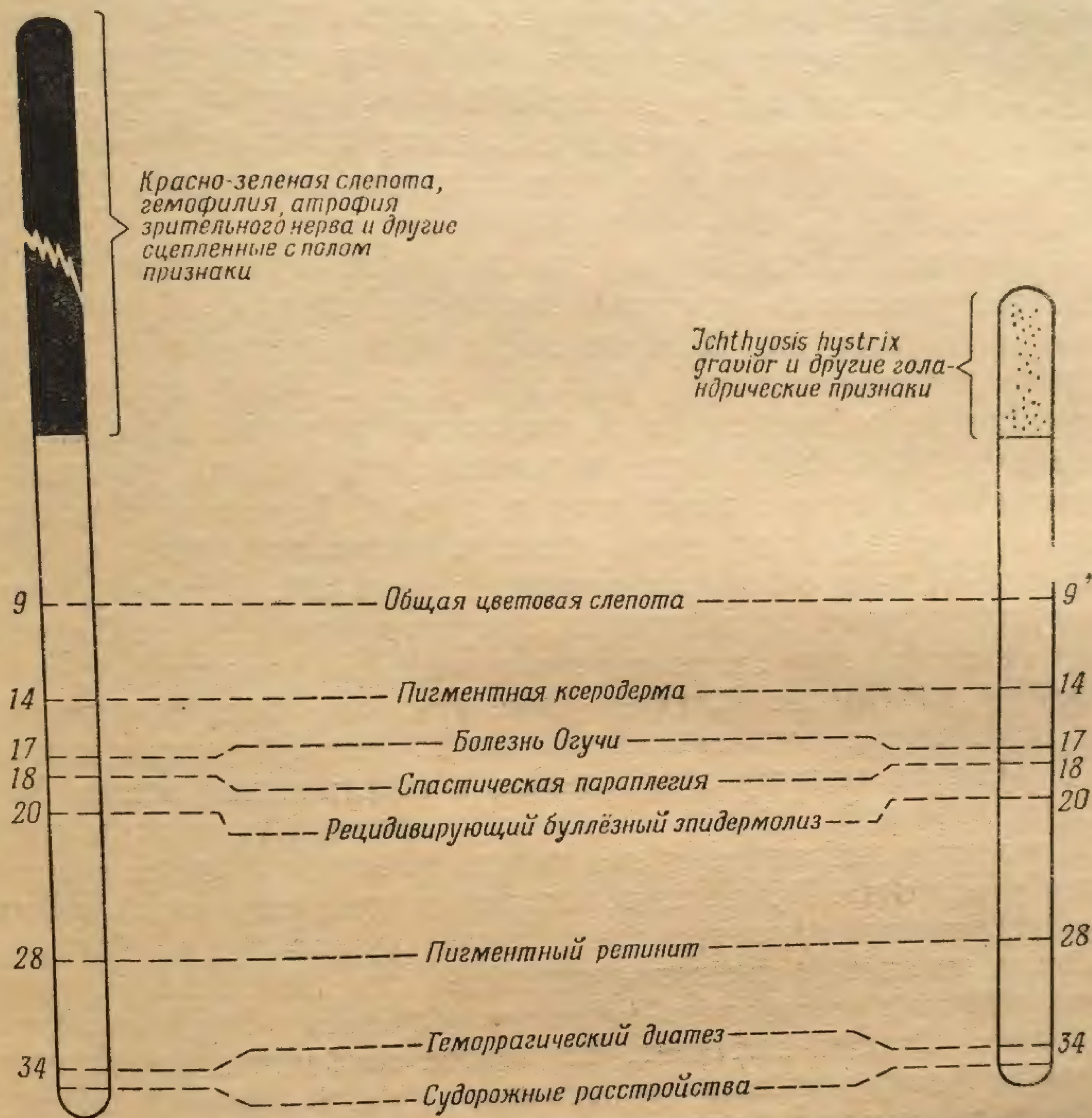
тезу, которой
Y-хромосомах
шениями, изо-
вано.



Фиг. 31. Наиболее вероятное расположение генов на X-хромосоме

Приурочивание генов к существующей карте таких трудностей с полом, присущее с полом генов. Количество, что число признаков у человека, которое исследовании сцепления гена разделен

тезу, которой можно придерживаться. Существование в X- и Y-хромосомах гомологичного участка с пространственными отношениями, изображенными на фиг. 31, еще недостаточно обосновано.



Фиг. 31. Наиболее вероятное расположение в гомологичном участке X-хромосомы тех генов, которые считаются неполностью сцепленными с полом [34].

Приурочивание какого-либо определенного аутосомного гена к существующей аутосомной группе сцепления сопряжено с рядом таких трудностей, которые неизвестны для сцепленных с полом, присущих Y-хромосоме или неполностью сцепленных с полом генов. К этим трудностям относятся: 1) то обстоятельство, что число возможных групп равно 23; 2) немногочисленность у человека просто наследуемых и часто встречающихся признаков, которыми можно было бы воспользоваться при исследовании сцепления; 3) то обстоятельство, что когда два гена разделены расстоянием, превышающим 20 кроссинговерных

единиц, то, не располагая обширным материалом по данному вопросу, трудно доказать с достаточной степенью достоверности, что эти гены сцеплены, а не расщепляются независимо один от другого. Кроме того, вероятность а priori того, что две группы аллелей, взятых наугад, окажутся лежащими в одной и той же аутосоме и, следовательно, сцепленными, у человека равна всего лишь $\sim 1/23$, тогда как у *Drosophila melanogaster* этот шанс составляет 1 к 2 (если пренебречь возможностью того, что аллели окажутся расположенными в маленькой четвертой хромосоме).

В отношении многих пар наследуемых признаков делались попытки установить наличие сцепления между обуславливающими их генами [28]. Большинство таких исследований привело, однако, к отрицательному результату, т. е. было показано, что расщепление соответствует независимым группам аллелей (см., например, [22]). Некоторые вероятные сцепления, открытые до настоящего времени, перечислены в табл. 28; из них наиболее близко к идеалу сцепление генов, обуславливающих антигены Lutheran—Lewis, о которых сообщает Мор [27]. В табл. 28 включены лишь такие исследования, которые основаны на изучении ряда семей; те случаи, по которым имеются разногласия, в таблицу не помещены. Следует отметить, что большинство этих предполагаемых сцеплений относится к таким признакам, которые не поддаются четкому определению и генетическая основа которых не выяснена. Анализ подобных сцеплений осложняется еще тем, что мы в настоящее время ничего не знаем о взаимодействии генов у человека. Кроме того, многие из этих сцеплений найдены в результате исследования одной лишь группы лиц по большому числу признаков и следует учитывать, что некоторые из таких сопоставлений чисто случайно могут обладать 5-процентной значимостью. Отсюда вытекает, что любое сообщение относительно обнаруженного сцепления непременно должно получить подтверждение со стороны, прежде чем его можно будет считать установленным.

4. Различие между независимо расщепляющимися, сцепленными и аллеломорфными генами у человека. По априорным соображениям, два аутосомных гена, по-видимому обладающие более или менее сходным эффектом, могут быть расположены в одной и той же или в разных хромосомах, и, если они находятся в одной хромосоме, могут быть, но могут и не быть аллелями. У дрозофилы и у мышей вопрос о генетических взаимоотношениях между двумя генами может быть быстро решен соответственным скрещиванием. У человека же скорость получения ответа на этот вопрос зависит от того, ведут ли себя исследуемые гены как доминантные или как рецессивные и насколько часто

встречаются в по-
генами.

Некоторые возм

Признаки

Лопухость — MN
Длина пальца — Моч
Размер уха — РТС
Рыжий цвет волос —
бизм
Доминирующий глаз
Форма волос . . .
Доминирующий глаз-
чавость
Цвет глаз — Миопия
Мочка уха — Лево
праворукость . . .
Мочка уха — РТС
Дерматоглифия — Ле
или праворукость .
Цвет волос — Карие
АВО — Аллергия . .
АВО — Фенилкетону
АВО — Рыжий цвет
Антигены Lutheran—

В тех случаях,
наиболее простой
потомства от бра
ность по обоим ге
результаты при т
на фиг. 32. Оче
можно 40% и бол
невозможно.

Решение стано
Если два рецессив
дивидуума, гомоз
мозиготным по др
потомство. Так
сцепление от неза

встречаются в популяции два признака, обусловливаемые этими генами.

Таблица 28

Некоторые возможные аутосомные группы сцепления у человека

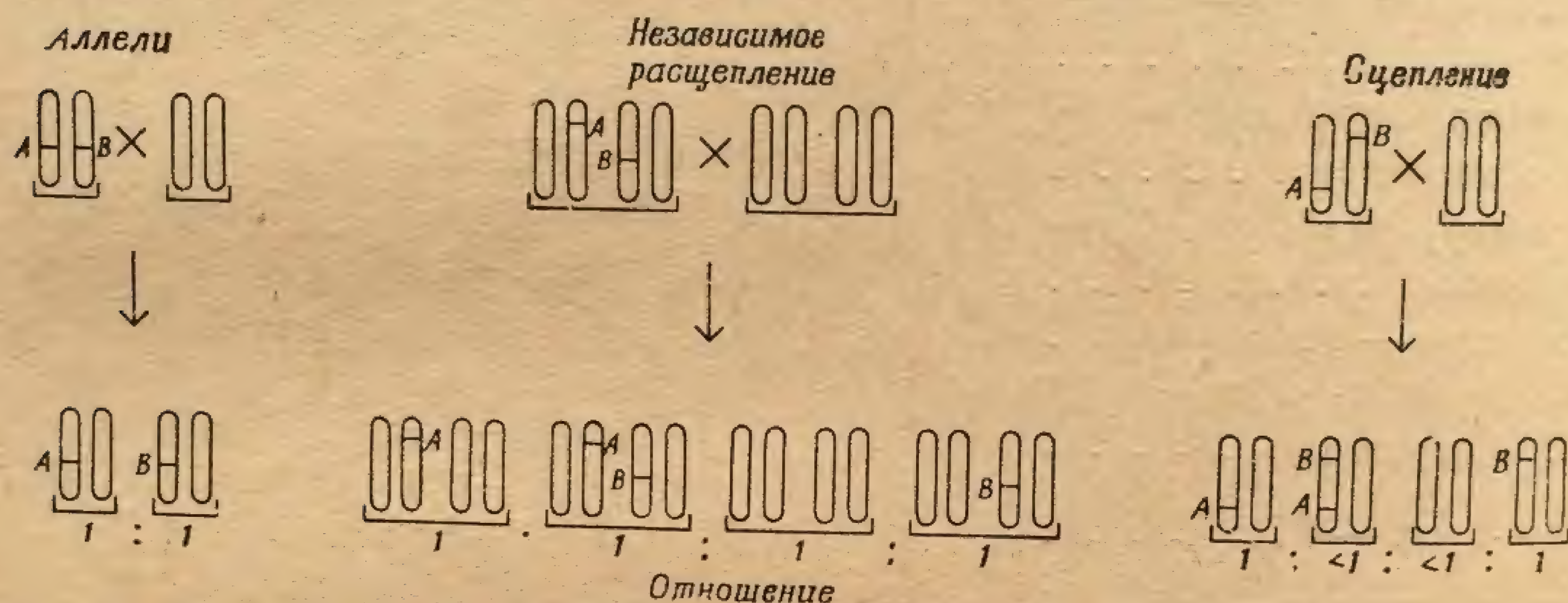
Признаки	Метод	Значение P	Источник данных
Лопухость — MN	Сдвоенные сибсы	0,035	Клёпфер [24]
Длина пальца — Мочка уха	» »	0,01—0,001	
Размер уха — РТС		0,001	
Рыжий цвет волос — Стра- бизм		0,001	
Доминирующий глаз — Форма волос	» »	0,01—0,001	Тайяр [37]
Доминирующий глаз — Кур- чавость		0,01—0,001	
Цвет глаз — Миопия		» »	
Мочка уха — Лево- или праворукость	» »	0,05—0,02	Тайяр [37]
Мочка уха — РТС		{ 0,01—0,001 }	Клёпфер [24]
		{ 0,05—0,02 }	Тайяр [37]
Дерматоглифия — Лево- или праворукость	» »	0,001	Райф, 1941
Цвет волос — Кариес зубов		0,025	Баркс, 1938
ABO — Аллергия	Фишер — Финни	0,045	Финни [5]
ABO — Фенилкетонурия . .	Сдвоенные сибсы	0,046	Пенроз [32]
ABO — Рыжий цвет волос	» »	0,033	Пенроз [30]
Антигены Lutheran—Lewis	Фишер — Финни	0,000001	Мор [27]

В тех случаях, когда эти два гена ведут себя как доминанты, наиболее простой путь к решению задачи состоит в исследовании потомства от браков лиц, для которых установлена гетерозиготность по обоим генам, со здоровыми индивидуумами. Возможные результаты при трех упомянутых выше соотношениях показаны на фиг. 32. Очевидно, что слабое сцепление, при котором возможно 40% и более кроссинговера, обнаружить трудно или даже невозможно.

Решение становится труднее при участии рецессивных генов. Если два рецессивных гена действительно аллельны, то брак индивидуума, гомозиготного по одному гену, с индивидуумом, гомозиготным по другому, должен дать исключительно пораженное потомство. Так или иначе возможность отличить у человека сцепление от независимого распределения для рецессивных генов

наталкивается на большие практические затруднения, которые становятся непреодолимыми, если эти гены встречаются редко.

5. Применение данных о сцеплении к другим проблемам генетики. Поиски примеров генетического сцепления у человека первоначально были вызваны желанием показать универсальность явления сцепления и воспользоваться данными о генетическом сцеплении для обнаружения носителей наследственных болезней и оценки генетического риска в отношении какой-либо болезни. Чисто теоретический интерес в первом случае не требует комментариев. Целесообразность же второго стимула заслуживает более подробного разбора.



Фиг. 32. Потомство от браков индивидуумов, гетерозиготных по двум доминантным генам, со здоровыми индивидуумами, если допустить аллелизм, независимое расщепление и сцепление.

Чтобы применять данные о сцеплении для генетических прогнозов, необходимо доказать сцепление обыкновенного гена-маркера, каким является, например, ген, обуславливающий антиген крови, с другим геном, обуславливающим какое-либо патологическое состояние. Следующий пример может послужить иллюстрацией того, какую пользу могут принести подобные данные. Рассмотрим брак, в котором мать относится к типу MN и поражена гентингтоновской хореей, а отец относится к типу NN и здоров. Предположим, что мать в свою очередь произошла от брака, в котором мать была MM и страдала хореей, а отец был NN и был здоров. Если гентингтоновская хорея сцеплена с антигенами MN с частотой рекомбинации 5%, то тип крови потомка от первого из упомянутых браков позволил бы судить о возможности для любого потомка оказаться пораженным гентингтоновской хореей. В этом примере гены, обуславливающие гентингтоновскую хорею, и антиген M, должны быть у матери сцеплены. Следовательно, если бы ребенок имел тип крови NN, то единственный путь, если не считать мутацию, к тому, чтобы у него или у нее развилась

хорея — это путь рекомбинации. Это могло бы случиться с вероятностью 0,05, и, таким образом, у ребенка с типом крови NN был бы 1 шанс из 20 на развитие гентингтоновской хорей. Рассуждая таким же путем, можно утверждать, что ребенок типа крови MN имел бы 95 шансов из 100 за то, что у него разовьется болезнь. Если бы подобного рода предсказания были возможны, то они позволили бы заранее предвидеть носителя или уже возникшую болезнь с большей точностью, чем это возможно в настоящее время.

Если глубже вникнуть в этот метод, то вскрывается ряд его недостатков. Маркеры, так же, как и наследственные патологические признаки, должны удовлетворять ряду требований.

1) Следует иметь в своем распоряжении большое число генов-маркеров, обуславливающих развитие физиологических признаков. Эти маркеры должны быть равномерно распределены между 23 аутосомами, и было подсчитано, что нужно иметь не менее 12 маркеров в каждой хромосоме, чтобы достигнуть достоверности прогноза, необходимой для клинической медицины. Следует иметь маркеров не менее, чем для 250 локусов; между тем в настоящее время известен лишь десяток удовлетворительных маркеров.

2) Маркеры должны обладать значительной частотой в популяции. Очевидно, что вероятность случайного сочетания в данной семье какого-либо редкого маркера с еще более редким патологическим признаком крайне незначительна.

3) В идеальном случае, чтобы свести до минимума источник ошибок и извлечь максимальное количество данных, маркер должен быть таким, чтобы его можно было легко распознать в условиях как гетерозиготности, так и гомозиготности.

4) Должна быть известна фаза сцепления в данной изучаемой семье.

5) Предвидение возможно лишь в тех случаях, в которых по крайней мере один из членов дважды гетерозиготен.

6) Еще более важное затруднение состоит в том, что одна и та же наследственная болезнь (и таких немало!) может иметь разные формы наследственной передачи, например хороидно-ретикулярная дегенерация. Кроме того, даже при одной и той же форме передачи нельзя исключить возможность того, что данная наследственная болезнь обусловлена в различных семьях совершенно различными генами. Например, существует наследственно передающаяся аномалия красных кровяных телец, известная под названием эллиптоцитоз из-за характерной формы эритроцитов. Эта болезнь, по-видимому, вызывается доминантным геном. Недавно сцепление между генами групп крови и геном или генами, обуславливающими эту болезнь, было исследовано Чальмерсом и Лоулером [4] и Гудоллом с сотрудниками [16]. В двух

семьях эти авторы не нашли ничего, что свидетельствовало бы о сцеплении между геном, вызывающим эллиптоцитоз, и каким-либо из антигенов крови. Однако в третьей семье обнаружилось значительное сцепление между локусами Rh и локусами эллиптоцитоза. Пораженные индивидуумы всегда имели хромосому R₂. Число лиц, подвергшихся проверке в этих семьях, было достаточно большим, чтобы исключить возможность объяснения наблюдавшегося распределения случайностью. Авторы приходят к выводу, что наличие в одной семье значительного сцепления, позволяющего делать те или иные генетические предсказания, еще не дает нам права утверждать, что та же самая картина непременно встретится и в других семьях, в которых обнаружена та же самая наследственная болезнь. Очевидно, что при таких обстоятельствах прогноз становится крайне произвольным.

Имея в виду эти соображения и трудности доказательства наличия у человека сцепления, становится ясным, что в ближайшем будущем практическая ценность данных о сцеплении будет невелика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey N. T. J., On simplifying the use of Fisher's *u*-statistics in the detection of linkage in man, *Ann. Eugenics*, 16, 26—32 (1951).
2. Bailey N. T. J., The detection of linkage for partially manifesting rare «dominant» and recessive abnormalities in man, *ibid.*, pp. 33—44 (1951).
3. Bernstein F., Zur Grundlegung der Chromosomentheorie der Vererbung beim Menschen, mit besonderer Berücksichtigung der Blutgruppen, *Ztschr. f. induct. Abstamm. u. Vererbungslehre*, 57, 113—138 (1931).
4. Chalmers J. N. M., Lawler S. D., Elliptocytosis and blood groups. I. Families 1 and 2, *Ann. Eugenics*, 17, 267—271 (1953).
5. Finney D. J., The detection of linkage. I, *Ann. Eugenics*, 10, 171—214 (1940).
6. Finney D. J., The detection of linkage, II, *ibid.*, 11, 10—30 (1941).
7. Finney D. J., The detection of linkage, III, *ibid.*, pp. 115—135 (1941).
8. Finney D. J., The detection of linkage, IV, *J. Hered.*, 33, 157—160 (1942).
9. Finney D. J., The detection of linkage, V, *Ann. Eugenics*, 11, 224—232 (1942).
10. Finney D. J., The detection of linkage, VI, *ibid.*, pp. 233—245 (1942).
11. Finney D. J., The detection of linkage, VII, *ibid.*, 12, 31—43 (1943).
12. Fisher R. A., The detection of linkage with dominant abnormalities, *Ann. Eugenics*, 6, 187—201 (1935).
13. Fisher R. A., The detection of linkage with recessive abnormalities, *ibid.*, pp. 339—351 (1935).
14. Fisher R. A., Tests of significance applied to Haldane's data on partial sex linkage, *ibid.*, 7, 87—104 (1936).
15. Fisher R. A., Statistical methods for research workers, 11th ed., New York, Hafner Publishing Co., 1950.
16. Goodall H. B., Hendry D. W. W., Lawler S. D., Stephen S. A., Elliptocytosis and blood groups, II. Family 3, *Ann. Eugenics*, 17, 272—278 (1953).

17. Haldane J. B., *Eugenics*, 6, 10—14 (1936).
18. Haldane J. B., *Eugenics*, 6, 10—14 (1936).
19. Haldane J. B., *J. Genetics*, 1, 1—14 (1936).
20. Haldane J. B., *Genes for color blindness*, 1947.
21. Hogben L., *The color blindness of man*, B, 114, 1—14 (1947).
22. Holt H. A. et al., *Ann. Eugenics*, 6, 213—217 (1947).
23. Kalliss N., *Schizophrenia and partial sex-linkage*, 1947.
24. Kloepper H. W., *Ann. Eugenics*, 1947.
25. Macklin M. T., *from consanguinity*, 1947.
26. Mather K., *The color blindness of man*, & Co., Ltd., N, 1947.
27. Mohr J., *Estimation of linkage groups*, *Acta Genetica*, 1947.
28. Mohr J., *A study of humanae Uni*, 1953.
29. Norton H. W., *Eugenics*, 1947.
30. Penrose L. S., *Twin pairs of brothers*, 133—138 (1938).
31. Penrose L. S., *G*, 1938.
32. Penrose L. S., *A*, 1946.
33. Snyder L. H., *St*, 1947.
34. Snyder L. H., *TH*, 1947.
35. Snyder L. H., *CM*, 1947.
36. Snyder L. N., *Pa*, 1947.
37. Taillard W., *Le*, 1947.
38. Wiener A. S., *Me*, 1947.

17. Haldane J. B. S., Methods for detecting autosomal linkage in man, *Ann. Eugenics*, 6, 26—65, (1934).
18. Haldane J. B. S., Search for incomplete sex-linkage in man, *ibid.*, 7, 28—57 (1936).
19. Haldane J. B. S., The partial sex-linkage of recessive spastic paraplegia, *J. Genetics*, 41, 141—147 (1941).
20. Haldane J. B. S., Smith C. A. B., A new estimate of the linkage between the genes for color-blindness and hemophilia in man, *Ann. Eugenics*, 14, 10—31 (1947).
21. Hogben L., The detection of linkage in human families, *Proc. Roy. Soc. London, B*, 114, 340—363 (1934).
22. Holt H. A. et al., Linkage relations of the blood group genes in man, *Heredity*, 6, 213—217 (1952).
23. Kalliss N., Schweitzer M. D., Heredity hemorrhagic diathesis — a case of partial sex-linkage in man, *Genetics*, 28, 78 (1943).
24. Kloefer H. W., An investigation of 171 possible linkage relationships in man, *Ann. Eugenics*, 13, 35—71 (1946).
25. Macklin M. T., Sex ratios in partial sex-linkage. I. Excess of affected females from consanguineous matings, *Am. J. Human Genetics*, 4, 14—30 (1952).
26. Mather K., The measurement of linkages in heredity, 2d ed., London, Methuen & Co., Ltd., New York, John Wiley & Sons, Inc., 1951.
27. Mohr J., Estimation of linkage between the Lutheran and the Lewis blood groups, *Acta path. et microbiol. Scandinav.*, 29, 339—344 (1951).
28. Mohr J., A study of linkage in man. «Opera ex domo biologiae hereditariae humanae Universitatis Hafniensis», vol. 33, Copenhagen, E. Munksgaard, 1953.
29. Norton H. W., Estimation of linkage in Rucker's pedigree of nystagmus and color blindness, *Am. J. Human Genetics*, 1, 55—66 (1949).
30. Penrose L. S., The detection of autosomal linkage in data which consists of pairs of brothers and sisters of unspecified parentage, *Ann. Eugenics*, 6, 133—138 (1935).
31. Penrose L. S., Genetic linkage in human graded characters, *ibid.*, 8, 233—238 (1938).
32. Penrose L. S., A further note on the sib-pair linkage method, *ibid.*, 13, 25—29 (1946).
33. Snyder L. H., Studies in human inheritance. XX. Four sets of alleles tested for incomplete sex linkage, *Ohio J. Sc.*, 41, 89—92 (1941).
34. Snyder L. H., The Principles of Heredity, 1946.
35. Snyder L. H., Cm. Muller H. J., Little C. C., Snyder L. H., *Genetics, medicine, and man*, Ithaca, Cornell University Press, 1947.
36. Snyder L. N., Palmer D. M., An idiopathic convulsive disorder with deterioration, *J. Hered.*, 34, 207—212 (1943).
37. Taillard W., Le linkage autosomique chez l'homme, *Acta genet. et stat. med.*, 2, 193—219 (1951).
38. Wiener A. S., Method of measuring linkage in human genetics with special reference to the blood groups, *Genetics*, 17, 335—350 (1932).

ГЛАВА XI

Мутации

Мутацию можно определить как такое изменение в генетическом материале, которое вызывает новое, передающееся по наследству изменение в организме. Генетики затратили немало времени и труда, пытаясь точно выяснить, что происходит в хромосоме, когда возникает мутация. Основное, что требуется для понимания сущности мутации, это, конечно, понимание природы самого гена. Хотя мы все еще очень далеки от такого понимания, все же, по-видимому, можно считать общепризнанным, что гены — это сложные молекулы или комплексы молекул, действие которых в большинстве случаев сводится к тому, что они вызывают и регулируют скорость сложных биохимических реакций, обуславливающих развитие и непрерывное функционирование организма. Мутация, следовательно, приводит к внезапному возникновению гена с иными биохимическими свойствами по сравнению с теми, которыми обладал прежний ген. Это может случиться вследствие подлинного изменения в химическом составе гена или в его структуре или же, может быть, вследствие изменения расположения гена относительно других генов.

В этой главе мы рассмотрим природу мутаций и методы определения частоты самопроизвольного возникновения мутаций у человека. Мы сделаем обзор всех известных в настоящее время данных о частоте возникновения мутаций у человека. Наконец, мы рассмотрим различные факторы, способные изменять частоту мутаций у человека.

1. Сущность мутации. Мутацию, несомненно, надо признать одним из самых основных биологических явлений, поставив ее в один ряд с дыханием клетки и ее делением. Без мутации как неиссякаемого источника новых наследственных изменений эволюция со временем должна была бы прекратиться. Даже у таких представителей растений и животных, как кукуруза и дрозофила, с которыми сравнительно легко работать, мы все еще далеки от понимания причин мутации. Тем не менее, если мы даже и не знаем в точности, что, собственно, происходит при возникновении мутации, мы все же знаем достаточно относительно действия и частоты мутаций, чтобы оправдать появление настоящей главы

Мутация м
вых клетках.
еся яйцо и сп
Соматическая
ческие клетки,
зованию участ
составу от оста
ция возникает
тить половину,
Если соматиче
лись половые к
эти клетки зар
вместе с содер
заться затронут
таций, то, если
в половых, а не

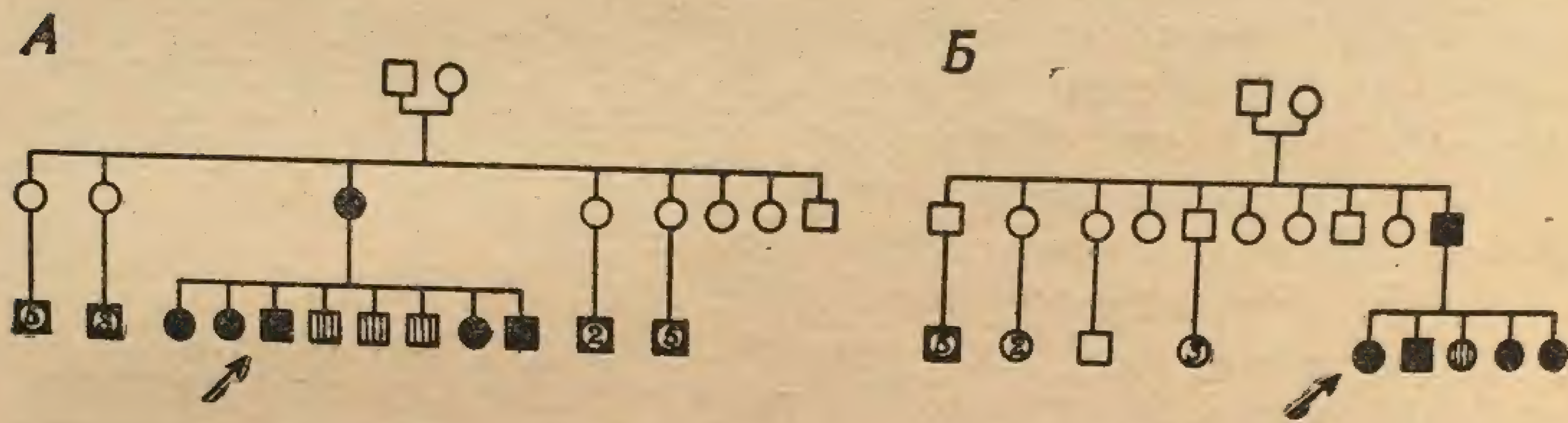
Вновь возни
вают менее цен
ны. Это означа
мутантному ген
обычно в чем-ни
шим этим геном.
шей части вноси
такое случайное
нию прежнего с
организмы очень
случайные перем
в результате мут
нию с прежним
ного отбора буде
действия естестве
тысячами лет. Ес
к усовершенствов
мутация обычно
ленного улучшени
бей, которые полу
организма послед
В наше время
ному изучению. Н
щие внимание ав
броматоза — болез
поражающ по
разбросанных. Это
пигментацией. Это
В обследованной
маленьки, лишь
11 Зак. 3229

Мутация может произойти либо в соматических, либо в половых клетках. Мутация половых клеток затрагивает развивающееся яйцо и сперматозоид в женских и мужских половых органах. Соматическая же мутация затрагивает клетки тела, или соматические клетки, на разных стадиях их развития и приводит к образованию участков ткани, отличающихся по своему генетическому составу от остальных частей организма. Если соматическая мутация возникает на ранней стадии развития, то она может охватить половину, или четверть, или восьмушку всего организма. Если соматическая мутация происходит раньше, чем обособились половые клетки, и захватывает ту область организма, где эти клетки зарождаются, то вся гонада или некоторая ее часть вместе с содержащимися в ней половыми клетками могут оказаться затронутыми. Когда мы говорим об оценке частоты мутаций, то, если нет специальных оговорок, речь идет о мутациях в половых, а не в соматических клетках.

Вновь возникающие мутантные гены по большей части бывают менее ценными для организма, чем уже существующие гены. Это означает, что особь, гетерозиготная по доминантному мутантному гену или гомозиготная по рецессивному мутанту, обычно в чем-нибудь уступает нормальным особям, не обладающим этим геном. Причина этого весьма проста. Мутация по большей части вносит *случайное* изменение в характер гена. Иногда такое случайное изменение может привести к усовершенствованию прежнего организма; но так как в большинстве случаев организмы очень тонко приспособлены к окружающей среде, то случайные перемены очень редко бывают благоприятны. Если в результате мутации получается более совершенный по сравнению с прежним тип, то этот улучшенный тип в силу естественного отбора будет стремиться заместить первоначальный. Сроки действия естественного отбора измеряются сотнями поколений и тысячами лет. Если хотя бы 1 мутация на 1000 или 10 000 ведет к усовершенствованию по сравнению с исходным типом, то эта мутация обычно подхватывается отбором, но ценой этого медленного улучшения будет полное искоренение отбором тех особей, которые получили генные мутации, ведущие к вредным для организма последствиям.

В наше время многие мутации человека подверглись тщательному изучению. На фиг. 33 показаны два примера, привлекающие внимание авторов. Первая родословная касается нейрофиброматоза — болезни, характеризующейся многочисленными опухолью, поражающими нервную систему, и возникновением хохлом, разбросанных по всему телу участков со светло-коричневой пигментацией. Это состояние обусловлено доминантным геном. В обследованной семье, где было 9 детей и родители были нормальными, лишь одна из дочерей обнаружила классические

признаки болезни и передала ее 5 из своих 8 детей, что доказывает генетическую этиологию болезни. Трудно объяснить эти наблюдения иначе, как появлением доминантной мутации. Вторая родословная относится к человеку с многочисленными костными выпячиваниями скелета. Такое заболевание принято называть *множественные хрящевые экзостозы*, и оно передается по наследству так, как если бы оно было вызвано доминантным геном. Оба родителя обследованного человека, так же, как и его 9 братьев и сестер, были здоровы, но у 4 из 5 его детей обнаружилось то же заболевание. И в данном случае наиболее вероятной причиной является, по-видимому, мутация.



Ф и г. 33. Два примера доминантных мутаций у человека.

А. Нейрофиброматоз. Б. Множественные хрящевые экзостозы. Объяснение в тексте.

2. Источники ошибок при оценке частоты мутаций. Частота мутаций обычно выражается в форме частоты обнаруживаемых мутаций в расчете на генный локус и на одно поколение. Были приложены значительные усилия, чтобы оценить частоту мутаций у человека и других видов. Мутацию можно определить и достаточно точно измерить ее частоту только тогда, когда она выделяется в форму, четко отличающуюся от предшествующего фенотипа, так что это отличие можно исследовать в простых схемах наследования одного гена. Но есть полное основание полагать, что мутации в одних локусах проявляются в фенотипах гораздо менее заметно, чем мутации в других локусах, и что даже в одном данном локусе все возможные мутации обнаруживаются отнюдь не одинаково легко. Кроме того, мы вряд ли предпримем изучение частоты мутации какого-либо определенного гена, если это явление не совершается достаточно часто, чтобы сделать такое исследование доступным. Иными словами, *наши современные представления о частоте спонтанных мутаций основаны на неадекватной выборке из отдельных мутаций некоторых из многих тысяч генов, имеющих у высших растений и у животных.* В дальнейшем мы вернемся к вопросу о сущности этой неадекватности.

Указанный выше источник систематических ошибок присущ всем исследованиям мутаций независимо от того, о каком виде

идет речь. В
необходимо
образом иссле
тичные, или
типы могут во
из нескольких
возможность о
тем соответств
ловеку это не
можем быть со
какого-либо да
в одном и том
чаев определен
матических кле
физиологии раз
для изучения та
степенью досто
в определенном
словные ахондр
вероятно, с мута
сительно менее
гипертония или
При исследов
мутации, пород
(или не полност
для каждого тип
частоты, каких н
ние генов на эти
искусственно, бу
наших знаний, че
разделение на э
построением, есл
связано с неполн
рассматривать е
сплошном спектре
Первостепенны
точные сведения
рассматриваемым
данный фенотип.
ных, касающихся
отбора также чел
летален, то оценит
по легко. Но, имея
сталкиваемся с о
различных наследо

идет речь. Второго рода систематические ошибки, которые нам необходимо иметь в виду с самого начала, касаются главным образом исследований, объектом которых служит человек. Идентичные, или, лучше сказать, — клинически неразличимые, фенотипы могут возникать в результате мутации в каком-либо одном из нескольких локусов. У таких видов, как дрозофила, имеется возможность оценить роль каждого локуса в общей картине путем соответственного генетического анализа. По отношению к человеку это невозможно. Относительно человека мы никогда не можем быть совершенно уверены в том, что внезапное появление какого-либо данного признака происходит вследствие мутации в одном и том же локусе, или что в основе спорадических случаев определенных болезней лежит мутация в половых, а не в соматических клетках. Все же на основе сравнительной генетики и физиологии развития мы в состоянии по крайней мере выбрать для изучения такие специфические фенотипы, которые с высокой степенью достоверности вызваны изменениями, происшедшими в определенном локусе. Так, большая часть, если не все, родословные ахондроплазии, гемофилии или ретинобластомы связаны, вероятно, с мутациями в одном и том же локусе, тогда как относительно менее специфичных нозологических единиц, таких, как гипертония или диабет, этого утверждать нельзя.

При исследованиях частоты мутаций целесообразно различать мутации, порождающие рецессивные, не полностью рецессивные (или не полностью доминантные) и доминантные гены, причем для каждого типа мутаций возникают такие проблемы по оценке частоты, каких нет у остальных двух. Как мы уже видели, деление генов на эти три категории, в сущности, часто совершенно искусственно, будучи основано скорее на современном состоянии наших знаний, чем на твердом теоретическом фундаменте. Однако разделение на эти три категории является полезным рабочим построением, если все время помнить, что это разделение часто связано с неполнотой наших знаний и что оно произвольно, если рассматривать его как попытку проведения подразделений в сплошном спектре отношений доминантности.

Первостепенными для всех оценок частоты мутаций являются точные сведения, касающиеся частоты фенотипов, связанных с рассматриваемым геном, и давления, оказываемого отбором на данный фенотип. У нас все еще имеется сравнительно мало данных, касающихся частоты различных передающихся по наследству болезней человека. Наши сведения в отношении давления отбора также крайне неполны. Если признак летален или почти летален, то оценить давление отрицательного отбора сравнительно легко. Но, имея дело с признаком не столь вредоносным, мы сталкиваемся с очень противоречивыми результатами. Частота различных наследственных признаков в данный момент отражает

то давление отбора, которое происходило один, два, а то и более веков назад; своеобразное исключение представляют доминантные гены, обуславливающие фенотипы, которые находятся в очень невыгодном положении в смысле размножения. Если трудно дать оценку действующему в настоящий момент давлению отбора, то еще вдвое труднее угадать селективное значение, которым обладал данный признак сотни лет назад. Между тем именно такие сведения необходимы для оценки частоты мутаций некоторых рецессивных генов.

3. Исследование доминантных аутосомных мутаций. Самая простая из возможных задач по оценке частоты мутаций касается доминантной мутации, которая случается так редко или обуславливает фенотип, так сильно отметаемый отбором, что данный признак встречается лишь у очень небольшого числа особей, и возможностью встретить гомозиготного индивидуума можно пренебречь. Сперва нужно выбрать подходящую территорию для исследования и затем выяснить местонахождение на этой территории всех семей, в которых в течение данного периода родилось по одному или более индивидууму, обладающему признаком, обусловленным исследуемой мутацией. Сопоставляя общее число пораженных лиц с общим числом родившихся на этой территории за данный период времени, мы получим точную числовую характеристику распространенности мутации. При этом возможны два различных способа расчета. Первый (прямой) способ состоит в том, чтобы определить, какие из пораженных лиц были единственными в своей семье обладателями данного признака и, как надо полагать, обязаны этим мутации. Действительная частота мутации для генов, не сцепленных с полом, поскольку человек диплоиден, равна половине распространенности (или потенциальной распространенности) среди всех родившихся изолированных случаев проявления интересующего нас признака. Второй (непрямой) способ состоит в том, чтобы вычислить плодовитость пораженных лиц по отношению к плодовитости нормальных особей и затем, предполагая равновесие, вычислять, как часто в каждом поколении должны возникать путем мутации новые случаи, чтобы поддерживать на постоянном уровне относительное число лиц с данным признаком. Это можно выразить как

$$m = (1 - f) q,$$

где m — частота мутаций на один ген на одно поколение, f — относительная плодовитость особей, гетерозиготных по рассматриваемому гену, так что $(1 - f)$ выражает степень неблагоприятности в отношении действия отбора, q — частота гена, в данном случае половина той дроби, которая выражает отношение числа

родившихся с дан
к числу всех рожд
Первый способ
зан ни с какими
довитости, но и
оценки могут оказ
чаются лица, у кот
случайных нарушен
среды, а вовсе не
этот признак появ
недостатки относи
способе расчета.

Изучение ахонд
страции как перво
дроплазия — это ро
короткими руками
влен доминантным
Смертность среди д
лика, но взрослые
людьми. Среди об
в крупной больниц
лось 10 младенцев
от нормальных роди
дроплазией. Следов
прямым методом, т

$$m = \frac{8}{94,0}$$

Из данных Мёрка м
затель дифференци
как отношение веро
дет иметь потомка а
здоровых брата или
Частота ахондропл
0,000106, а $q = 0,00$
прямым методом,
4,2 · 10⁻⁵. Снова нео
ние предполагает до
число больных ахо
меним.

Вследствие боль
среди больных ахон
плазии в какой-либ
ляется в виде оди
возникают, и поэтом
тации. Совпадении

родившихся с данным признаком за известный период времени к числу всех рожденных за тот же период.

Первый способ расчета имеет то преимущество, что он не связан ни с какими допущениями, касающимися эффективной плодовитости, но и тот недостаток, что полученные этим путем оценки могут оказаться завышенными, так как в материал включаются лица, у которых рассматриваемый признак возник в силу случайных нарушений развития и плохо известных нам факторов среды, а вовсе не вследствие мутации, а также лица, у которых этот признак появился в результате соматической мутации. Эти недостатки относительно более слабо сказываются при втором способе расчета.

Изучение ахондроплазии в Дании может служить для иллюстрации как первого, так и второго способа расчета [13]. Ахондроплазия — это род карликовости, обусловливаемой ненормально короткими руками и ногами. Этот признак, по-видимому, обусловлен доминантным аутосомным геном с большой пенетрантностью. Смертность среди детей, пораженных ахондроплазией, весьма велика, но взрослые ахондропластики обычно бывают крепкими людьми. Среди общего числа 94,075 рождений, имевших место в крупной больнице в Копенгагене за период около 30 лет, появилось 10 младенцев с ахондроплазией. Из этих детей 8 родились от нормальных родителей, а у 2 родители были поражены ахондроплазией. Следовательно, если при вычислении воспользоваться прямым методом, то получим, что

$$m = \frac{8}{94,075} \cdot \frac{1}{2} = 0,000042, \text{ или } 4,2 \cdot 10^{-5}.$$

Из данных Мёрка можно вычислить, что указанный выше показатель дифференциальной плодовитости $f = 0,2$. Он вычисляется как отношение вероятности того, что больной ахондроплазией будет иметь потомка ахондропластика, к вероятности того, что у его здоровых брата или сестры будет здоровый потомок (ср. [21]). Частота ахондроплазии при рождении равна $10/94,075$, или $0,000106$, а $q = 0,000053$. Следовательно, если вести расчет не прямым методом, то $m = (1 - 0,2)0,000053 = 0,000042$, или $4,2 \cdot 10^{-5}$. Снова необходимо подчеркнуть, что последнее вычисление предполагает достижение равновесия, т. е. что относительное число больных ахондроплазией среди населения остается неизменным.

Вследствие большой детской смертности и редкости браков среди больных ахондроплазией большая часть случаев ахондроплазии в какой-либо группе населения за данный период появляется в виде одиночных случаев в тех семьях, в которых они возникают, и поэтому представляют собой прямые результаты мутации. Совпадение результатов оценки частоты мутаций прямым

в результате мутации, не может быть обнаружен с полной достоверностью в момент своего возникновения. Напротив, такой рецессив обычно передается через несколько или даже через большое число поколений гетерозиготных людей, которые внешне выглядят здоровыми, пока, наконец, при браке двух гетерозигот не получится гомозиготная особь, в результате чего и можно сделать вывод, что некогда в прошлом произошла мутация. В популяции, в которой частота определенного рецессивного гена не изменяется, частота мутаций к этому гену приближенно определяется формулой

$$m = (1 - f)f(aa),$$

где m — имеет то же значение, что и раньше, f — относительная плодовитость особей, гомозиготных по отношению к рассматриваемому гену, и $f(aa)$ — частота признака.

Эту формулу следует применять с осторожностью по двум соображениям. Первое относится к допущению полной рецессивности. Если гетерозиготное состояние данного гена дает его обладателю даже весьма незначительное преимущество в борьбе за существование, то это вследствие относительно большей частоты гетерозигот по сравнению с гомозиготами может перевесить даже значительную неблагоприятность того же гена в гомозиготном состоянии. И наоборот, рассмотрим ген, который в гомозиготном состоянии оказывает вредное действие и который производит также слегка неблагоприятный эффект на жизнеспособность и плодовитость в гетерозиготном состоянии. Частота мутирования, необходимая для поддержания частоты гена, значительно выше той, которая необходима для поддержания на неизменном уровне столь же вредного в гомозиготном состоянии гена, который в гетерозиготном состоянии действительно безвреден. Как упоминалось в гл. VIII, накапливаются данные о том, что многие так называемые «рецессивы» на самом деле обладают в гетерозиготном состоянии некоторым, хотя и незначительным эффектом. Однако в настоящее время в генетике человека редко бывает возможно решить, изменяет ли какой-либо определенный ген среднюю плодовитость на 5% или менее. Это невозможно из-за множества факторов, оказывающих влияние на способность к воспроизведению и затемняющих действие данного гена.

Другое соображение, почему приведенную выше формулу следует применять с величайшей осторожностью, связано с ошибкой, которая вносится допущением того, что генетики называют «равновесием в популяции». Популяция находится в равновесии относительно какого-либо данного гена, если частота, с которой этот ген возникает путем мутации, сбалансирована той частотой, с которой он элиминируется в силу отрицательного отбора. В этом участвует также степень инбридинга в популяции, ибо, как мы

видели, чем сильнее инбридинг, тем скорее появятся гомозиготные по рецессивным генам особи, которые подвергнутся действию естественного отбора. Нет сомнений, что, за редкими исключениями, человеческие популяции в настоящее время не находятся в состоянии равновесия. Имея в виду увеличение подвижности населения и изменение общественных обычаев, можно почти с уверенностью утверждать, что за несколько последних столетий в большинстве человеческих сообществ инбридинг сильно понизился. Одним из последствий этого будет увеличение частоты вредных рецессивных генов до тех пор, пока не будет достигнута новая точка равновесия. Для того чтобы достигнуть этого нового состояния равновесия, потребуется несколько веков. В течение этого периода нарастания отношение гетерозигот к гомозиготам, требуемое законом Харди — Вейнберга, будет нарушено, причем будет наблюдаться относительное преобладание гетерозигот. Следовательно, оценка частоты мутаций, произведенная на основании частоты гомозиготных особей, проявит тенденцию к чрезмерному снижению. Эти два соображения, требующие осторожности при оценке частоты мутаций рецессивных генов, настолько существенны, что все производившиеся оценки следует рассматривать как в высшей степени предположительные.

5. Исследование мутаций, сцепленных с полом. По поводу оценки частоты мутирования генов, сцепленных с полом, как полностью доминантных, так и полностью рецессивных, возникают некоторые особые вопросы, поскольку каждая женщина имеет по две X-хромосомы, тогда как мужчина — лишь одну. Для редкой сцепленной с полом доминантной мутации

$$m = (1 - f) q,$$

где q — частота гена, которая, если предположить, что он настолько редок, что существованием гомозиготных женщин можно пренебречь, вычисляется по формуле:

$$q = \frac{\text{Число пораженных мужчин} + \text{Число пораженных женщин}}{\text{Общее число мужчин} + 2 (\text{общее число женщин})}.$$

Для рецессивных сцепленных с полом генов, снова предполагая их настолько редкими, что существованием гомозиготных женщин можно пренебречь,

$$m = \frac{1}{3} (1 - f) x,$$

где x — частота пораженных мужчин. Множитель $1/3$ входит в выражение в силу того, что на каждый ген, проявляющийся у мужчины, приходится два гена у гетерозиготных женщин; отбор же действует на одних лишь мужчин.

6. Исследование мутаций неполностью рецессивных генов.

В качестве третьего класса генов, для которых можно вычислить частоту мутирования, мы рассмотрим неполностью рецессивные (или неполностью доминантные) гены. Здесь задача осложнена тем, что мы должны определить действие отбора, направленного как против гомозигот, так и против гетерозигот. Если отбор, которому подвергается гетерозигота, очень интенсивен — либо в положительном, либо в отрицательном направлении, — то мутирующий ген за сравнительно небольшое число поколений либо размножился бы в такой мере, что стал бы относительно частым, либо численность его сократилась бы настолько, что он стал бы редким. Отсюда следует, что в тех случаях, когда гетерозиготность по отношению к неполностью рецессивному гену имеет какое-то селективное преимущество, то это преимущество очень невелико и с трудом поддается оценке.

7. Сводка различных имеющихся оценок частоты мутирования генов у человека.

Несмотря на трудности, связанные с оценкой частоты мутирования генов у человека, мы имеем сейчас, в первом приближении, оценки для 17 локусов. Они представлены в табл. 29. В тех случаях, когда в результате мутации возникают рецессивные гены, все оценки основаны на рассмотренном выше допущении, что исследуемые мутантные гены нейтральны в гетерозиготном состоянии. За исключением оценки Гудмэна и Рида относительно кистозного фиброза поджелудочной железы относительно кистозного фиброза поджелудочной железы (0,7 · 10⁻³), все остальные цифры колеблются от 1 · 10⁻⁴ до 4 · 10⁻⁶. Отбрасывая эту высокую оценку не потому, что она менее точна, а потому, что она, по-видимому, вызывается какими-то особыми обстоятельствами, можно принять среднюю частоту появления мутантных генов с известным фенотипическим эффектом в расчете на один из остальных 16 локусов близкой к 3 · 10⁻⁵. Приблизительно 48 половых клеток на 100 000 должны содержать мутацию, захватывающую по меньшей мере один из 16 локусов, с тем, чтобы выявился один из тех особых фенотипических эффектов, которые перечислены в табл. 29.

Далее встает вопрос, в какой мере эти оценки показательны для частоты мутаций у человека вообще. В настоящее время у нас нет возможности дать точный ответ на этот вопрос, но некоторые обобщения все же представляются правдоподобными. Мутацию в определенном локусе можно оценивать с разных точек зрения:

- а) с точки зрения общей частоты мутаций в данном локусе;
- б) с точки зрения числа альтернативных форм гена, которые могут появиться в одном локусе, т. е. числа множественных аллелей, и в) с точки зрения того, насколько легко можно при доступных нам сейчас средствах обнаружить эффект, производимый

Сводка имеющихся оценок частоты самопроизвольных генных мутаций у человека *

Таблица 29

Классификация генов	Признак, вызываемый геном	Частота мутаций в расчете на 1 ген и на 1 поколение	Источник данных
Аутосомный доминант	Эпилоя	$0,8-1,2 \cdot 10^{-5}$	Пенроз [19] Мёрк [13] Бек, 1952
	Хондродистрофия	$4,2 \cdot 10^{-5}$	
	Ядерная аномалия Пельгера	$7,0 \cdot 10^{-5}$	
	Аниридия	$8,0 \cdot 10^{-5}$	Патау и Нахтсгейм, 1946 Мёленбах, 1947 Филипп и Сорси, неопубликованные данные
	Ретинобластома	$0,5 \cdot 10^{-5}$	
	Синдром Ваарденбурга	$1,4 \cdot 10^{-5}$	
Аутосомный рецессив	Микрофтальмия и анофтальмия с олигофренией или без олигофрении	$2,3 \cdot 10^{-5}$ $3,7 \cdot 10^{-6}$	Ниль и Фолс, 1951 Ваарденбург, 1951
	Альбинизм	$1,0-2,0 \cdot 10^{-5}$	
	Врожденная общая цветовая слепота	$2,8 \cdot 10^{-5}$	
	Детский амавротический идиотизм	$2,8 \cdot 10^{-5}$	
	Врожденный ихтиоз	$1,1 \cdot 10^{-5}$	
	Кистозный фиброз поджелудочной железы	$1,1 \cdot 10^{-5}$	
	Epidermolysis bullosa dystrophica lethalis	$0,7-1,0 \cdot 10^{-3}$	
	Врожденная амиотония	$5,0 \cdot 10^{-5}$	
	Микроцефалия	$2,0 \cdot 10^{-5}$ $3,0 \cdot 10^{-5}$	
Рецессив, сцепленный с полом	Гемофилия	$3,2-10^{-5}$	Холден [7] Стефенс и Тайлор, 1951
	Псевдогипертрофическая мышечная дистрофия	$1,0 \cdot 10^{-4}$	

* С изменениями заимствовано у Нилья [17]. Из этой таблицы исключены оценки, касающиеся неполностью рецессивных генов, обуславливающих серповидноклеточную анемию и талассемию, из-за трудностей, возникающих при исследовании частоты мутирования не полностью рецессивных генов (см. гл. XI, § 6).

изменением в
ных оснований
зях этих трех
некоторые ген
гие, потому
именно в этих
чия реальны и
мутаций в эти
ваются, пока
мере частично
ляется ли у ча
с бóльшим чис
сравнению с ме
или менее част
Мы не всегда
современные зн
ническими воз
обычно судим
дают начало л
щимися эффек
филы), потому
вать; однако оч
обобщении эти
ванию фенотипа
тате мутации
только потому,
других генов, и
или плодовитос
явить. Большин
ким колебания
можно, что они
ких генетически
изменения очен
мутации как с
фектом (наприм
что до сих пор
следователи стр
и кукурузы) в
заметным эффек
их изучения. Е
женным эффек
исследователи
что столь же
знать, чем в др
условливает ло
исследователи

изменением в каком-либо локусе. Сейчас еще у нас нет достаточных оснований, чтобы составить себе представление о взаимосвязях этих трех сторон мутационной картины. Мы допускаем, что некоторые генные локусы более подвержены мутации, чем другие, потому что мы чаще обнаруживаем результаты мутации именно в этих локусах; однако в какой мере эти видимые различия реальны и в какой мере они обусловлены тем, что результаты мутаций в этих именно локусах сравнительно легко обнаруживаются, пока не ясно. Допуская, что эти различия, по крайней мере частично, реальны, мы все же не можем сказать, выявляется ли у чаще мутирующих локусов тенденция связываться с большим числом аллельных форм или же в этих локусах, по сравнению с менее мутабельными, возникают относительно более или менее часто мутации, дающие четко отграниченные эффекты. Мы не всегда отдаем себе отчет в том, до какой степени наши современные знания относительно мутаций ограничиваются техническими возможностями, которыми мы располагаем. Мы обычно судим о частоте мутаций в рамках тех мутаций, которые дают начало летальным генам или генам с отчетливо выявляющимися эффектами (которые легко обнаружить даже у дрозофилы), потому что мутации этого рода легко измерить и исследовать; однако очевидно, что следует соблюдать осторожность при обобщении этих данных. Мутация не всегда приводит к образованию фенотипа, резко отличающегося от нормального. В результате мутации могут возникнуть такие гены, которые известны только потому, что они являются модификаторами проявления других генов, или же гены, действующие на жизнеспособность или плодовитость скрытыми от нас путями, которые трудно выявить. Большинство организмов способно приспособляться к резким колебаниям в условиях окружающей среды; поэтому возможно, что они способны приспособляться к действию более мелких генетических изменений таким образом, что распознать эти изменения очень трудно. Данный генный локус может давать мутации как с ярковыраженным, так и со слабовыраженным эффектом (например, локусы *bobbed* и *white* у дрозофилы). Ясно, что до сих пор для определения частоты мутаций у человека исследователи стремились (даже сильнее, чем в случае дрозофилы и кукурузы) выбирать такие локусы, в которых мутации с ясно заметным эффектом возникают в количествах, достаточных для их изучения. Если относительное число мутаций с четко выраженным эффектом одинаково для всех локусов, то очевидно, что исследователи выбирали более мутабельные локусы. Если же, что столь же вероятно, мутации в одних локусах легче распознать, чем в других, в связи с характером функций, которые обуславливает локус, то отпадает предположение, что до сих пор исследователи предпочтительно выбирали наиболее мутабельные

локусы. Далее, по аналогии с дрозофилой, в изученных до настоящего времени генных локусах человека, по-видимому, обнаружена лишь некоторая доля мутаций, вообще возможных для данного локуса; поэтому не исключено, что наши весьма приблизительные оценки, сделанные для этих 17 локусов, занижены. Дальнейшие спекуляции на эту тему представляются бесполезными; мы будем пользоваться цифрой $3 \cdot 10^{-5}$ как средней частотой мутации в расчете на один локус и на одно поколение у человека просто потому, что она представляет собой среднюю из имеющихся сейчас в наличии оценок.

Мимоходом следует отметить, что изучение частоты мутаций с малыми эффектами (их можно было бы назвать *мелкими мутациями*) представляет собой одну из первоочередных задач, стоящих перед современной генетикой. Это проблемы такого типа, для решения которых растения и животные представляют гораздо более подходящий материал, чем человек: попытка подойти к этой проблеме была уже сделана на дрозофиле. Биологам было трудно представить себе, каким образом типы, которые обычно рассматривают в качестве мутантов, например у дрозофилы, могут поставлять «строительный материал» для эволюции. Теперь мы, однако, понимаем, что, помимо мутаций, известных благодаря тому, что они производят заметные изменения в животном, имеется немало других мутаций, которые индивидуально не проявляются (за исключением специально сенситивизированных генетических систем), но совместно дают существенный эффект. Хотя мы признаем, что здесь кроется источник наследственной изменчивости, имеющей большое потенциальное значение для организма, мы все же сравнительно мало вникли в общую массу такого рода мутаций. К сожалению, чрезвычайно трудно показать полную амплитуду мутационных изменений в каком-либо одном локусе, поскольку современная биохимия открывает все новые и новые примеры тех сложных путей, которыми организм разрешает различные метаболические затруднения и все же достигает нужных ему биохимических целей. Изучение приспособленности к переменам в окружающей среде, которому биология отдала так много сил, гораздо проще, чем исследование приспособленности к генетическим изменениям во внутренней среде. По всей вероятности, мы еще не скоро сумеем оценить, каковы размеры этого гомеостатического приспособления к мутациям, скрадывающего (по крайней мере временно) действие мутаций и приводящего к неверным, заниженным оценкам частоты мутаций.

8. «Общая» частота мутаций. В гл. II мы видели, что общее диплоидное число генов у человека должно составлять примерно 40 000 — 80 000. При средней частоте мутаций $3 \cdot 10^{-5}$ среднее

число «новы
получить от
1,2 и 2,4. З
каждый из
крайней ме
своих родит
слишком вы
вчетверо, то
вполне возм
не редким,

О частоте
частоте у л
частота мута
поколение со
немало основ
творительной
Считается, ч
рядка 10—20
ждой мухи д
не имевшихся
вероятности,
доть по средн
меняется, есл
номерности.
6—8 потомко
в среднем ок
ждом поколе
воистину оше
шающая общ
когда-либо ж
которые соот
нию, каждая
в среднем, е
нейтральны п
мере $250 \cdot 0,1$
родоначални
Что касает
мысле относ
либо другом
вленная рабо
Рассела [22]
сах, взятых «
ных мутаций
ставляет пр
ниже, чем пр
случае дроз

число «новых» мутантных генов, которые индивидуум должен получить от того или другого из своих родителей, лежит между 1,2 и 2,4. Это означает, что в среднем, согласно этим цифрам, каждый из нас вполне может рассчитывать на получение по крайней мере одного мутантного гена от того или другого из своих родителей. Некоторые исследователи сочтут эту оценку слишком высокой. Однако если оценка завышена вдвое или даже вчетверо, то все же такая частота буквально делает мутацию вполне возможной для каждого из нас. Она представляется уже не редким, а сравнительно обычным биологическим явлением.

О частоте мутаций у дрозофилы известно больше, чем об их частоте у любого другого животного. Считается, что средняя частота мутаций у дрозофилы в расчете на один локус и на одно поколение составляет примерно $1 \cdot 10^{-5}$; можно было бы привести немало оснований для того, чтобы считать эту цифру неудовлетворительной, полагая, что она скорее занижена, чем завышена. Считается, что общее диплоидное число генов у дрозофилы порядка 10—20 тыс. Если исходить из этого допущения, то у каждой мухи должно, следовательно, возникать 0,1—0,2 мутации, не имевшихся ни у одного из родителей. Хотя дрозофила, по всей вероятности, менее склонна к мутациям, чем человек, если судить по среднему числу мутаций на поколение, однако положение меняется, если принять во внимание некоторые временные закономерности. Пара людей за 25 лет может произвести на свет 6—8 потомков, тогда как за это же самое время пара мух, имея в среднем около 10 поколений в год и по 50 пар потомков в каждом поколении, дает потенциально 50^{250} пар особей — цифра воистину ошеломляющая и, без сомнения, значительно превышающая общее число всех представителей человеческого рода, когда-либо живших на земле. В конце 250 мушиных поколений, которые соответствуют по времени одному человеческому поколению, каждая народившаяся в потомстве муха должна была бы в среднем, если предполагать, что возникшие мутантные гены нейтральны по отношению к отбору, накопить в себе по крайней мере $250 \cdot 0,10$, или 25 мутаций, отсутствовавших у пары мух-родоначальниц.

Что касается частоты мутаций у млекопитающих, то в этом смысле относительно человека известно не больше, чем о каком-либо другом виде. В последние годы велась тщательно поставленная работа над мышами. Сугубо предварительные данные Рассела [22] показывают, что в 7 различных генетических локусах, взятых «наудачу» для исследования, частота самопроизвольных мутаций в расчете на один локус и на одно поколение составляет приблизительно $1 \cdot 10^{-5}$. Эта цифра представляется ниже, чем приведенная выше средняя для человека, но, как и в случае дрозофилы, следует помнить, что у мыши жизненный цикл

гораздо короче, чем у человека; между рождением и достижением момента наибольшей плодовитости проходит не более полугода. У мыши известен по крайней мере один «мутабельный» locus T, частота появления в котором новых мутаций доходит до $1 \cdot 10^{-3}$ на поколение [6]. Если рассчитывать общую частоту мутаций на единицу времени, то она окажется выше, чем у человека.

9. Искусственно вызванные мутации. В 1927 г., после того как ряд предшествующих исследователей безуспешно пытались добиться определенных результатов, Мёллер [14] ясно показал, что, воздействуя на дрозофилу рентгеновскими лучами, можно вызвать увеличение частоты рецессивных летальных мутаций, появляющихся в половой хромосоме (ср. гл. VIII, п. 1). С тех пор было вложено много труда в изучение индуцированных мутаций у разных видов растений и животных. Было показано, что частоту мутаций можно изменить также и другими видами излучений, такими, как γ -лучи и ультрафиолетовые лучи. Было также показано, что температура и различные химические вещества также оказывают влияние на частоту мутаций. Среди химических веществ, способных порождать мутации, имеются различные вещества, в том числе некоторые из горчичных и слезоточивых газов, фенол, уретан, канцерогенные углеводороды, такие, как 1,2,5,6-добензантрацены и 20-метилхолантрен, соли желчных кислот, формалин, перекись водорода, сернокислая медь и хлористый марганец. Большую работу в этом направлении проделали над бактериями и над дрозофилой. У бактерий испытываемое вещество просто добавляли к питательной среде, на которой они выращивались. На дрозофилу химические вещества действовали особенно сильно, когда они в виде очень тонко распыленного аэрозоля всасывались, как предполагалось, во все части тела по системе трахей.

Поскольку у человека температура тела сравнительно постоянна, кажется маловероятным, чтобы колебания температуры внешней среды могли оказывать влияние на частоту мутаций. Кроме того, в силу сложности механизма, поддерживающего постоянство химического состава человеческого организма, вряд ли можно ожидать, что действие различных химических реагентов может оказать достаточно сильное влияние на частоту мутаций у человека. Но совершенно иначе обстоит дело при воздействии на человека определенными видами излучений, которые легко проникают в организм.

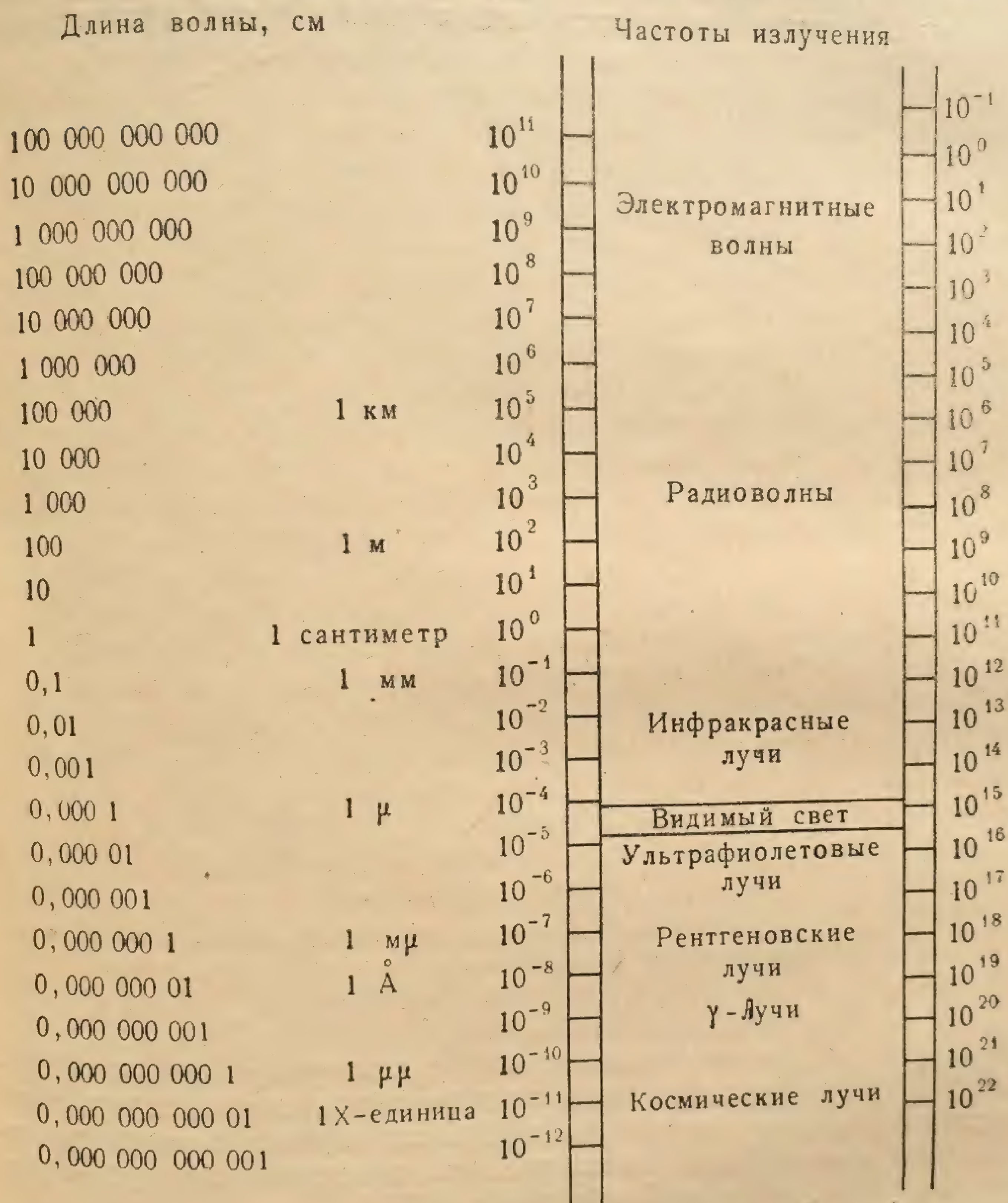
Под облучением обычно понимают процесс, при котором энергия переносится в пространстве. Целесообразно считать, что этот перенос энергии вызван периодическими электромагнитными колебаниями, называемыми *волнами*. Существует много видов излучений, различные типы которых отличаются длиной волны

(фиг. 34). Т
тику в силу
волны менее
Длина

100 000 000
10 000 000
1 000 000
100 000 000
10 000 000
1 000 000
100 000
10 000
1 000
100
10
1
0,1
0,01
0,001
0,000 1
0,000 01
0,000 001
0,000 000 1
0,000 000 01
0,000 000 001
0,000 000 000
0,000 000 000
0,000 000 000
0,000 000 000

ские лучи. I
обычно измер
Одним из
тику, был вол
которой подв
показывает ф

(фиг. 34). Типы излучения, которые особенно интересуют генетику в силу своего мутагенного действия, это излучения с длиной волны менее 10^{-6} см, т. е. рентгеновские лучи, γ -лучи и космические

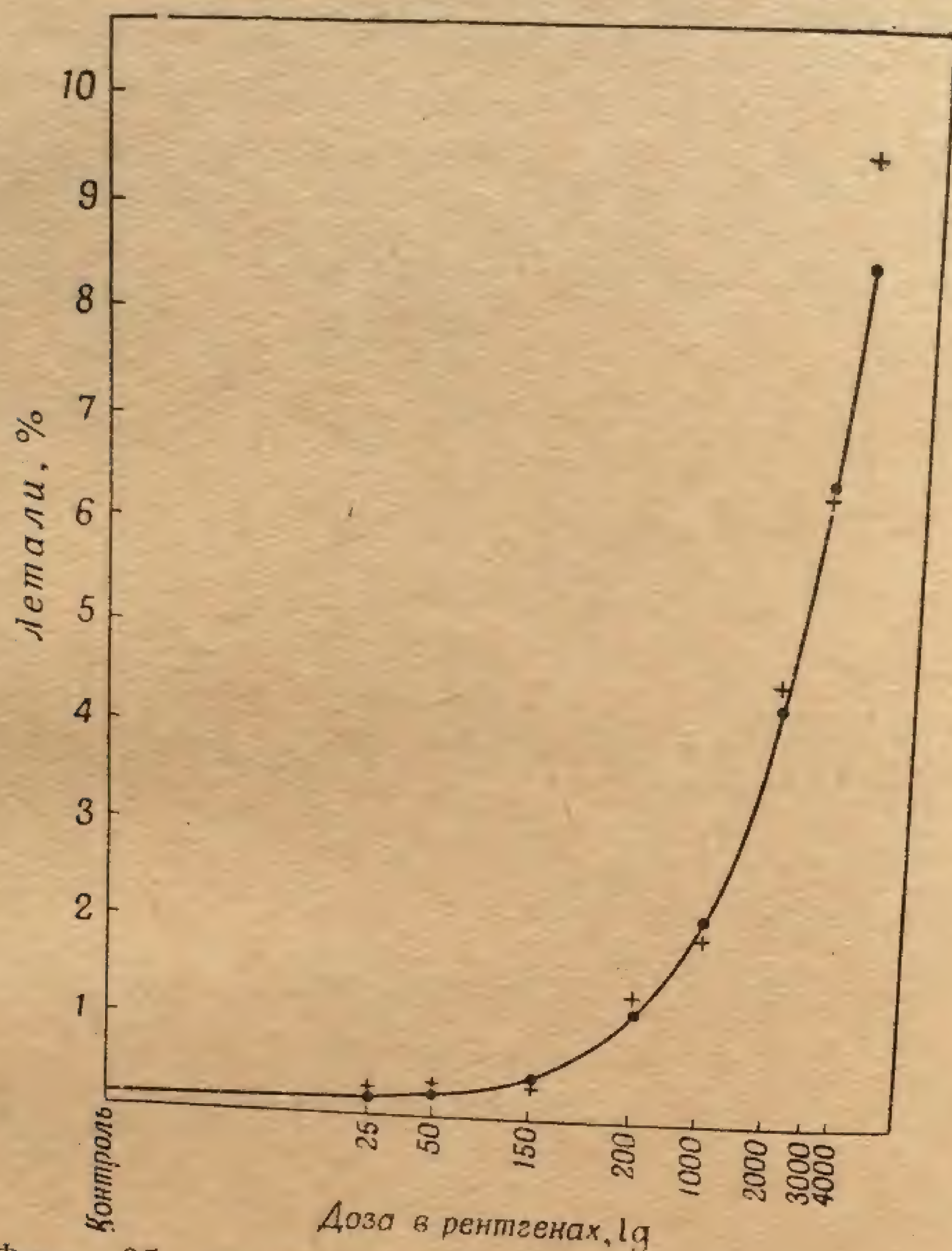


Фиг. 34. Спектр электромагнитного излучения.

ские лучи. Интенсивность излучения с такой длиной волны обычно измеряется в единицах рентгена (r).

Одним из первых вопросов, занимавших радиационную генетику, был вопрос о зависимости между дозой излучения, действием которой подвергалась муха, и числом полученных мутаций. Как показывает фиг. 35, число мутаций прямо пропорционально дозе.

Эта зависимость, по-видимому, сохраняется даже при сравнительно малых дозах излучения, сообщенных в течение нескольких дней, т. е. пороговый эффект отсутствует [24]. Определенная доза излучения производит одинаковый общий эффект независимо от



Фиг. 35. Соотношение между дозой рентгеновских лучей и частотой сцепленных с полом летальных мутаций у дрозофилы [23].

того, будет ли она сообщена по частям или сразу. Вообще эффективность определенного типа электромагнитного или корпускулярного излучения (например, нейтронов) пропорциональна плотности создаваемой им ионизации при прохождении через ткани половых органов (общий обзор см. [3,11]).

Имеется четыре главных источника излучения с длиной волны 10^{-6} см или менее, которым подвергается современный человек. Это космические лучи, излучение, испускаемое при распаде естественных радиоактивных изотопов, рентгеновские лучи и излучение, связанное с применением атомной энергии. Сейчас мы переходим к обсуждению возможного мутагенного значения каждого из этих источников.

1) *Космические лучи.* Космические лучи возникают вне нашей планеты. Они обладают чрезвычайно сильной проникающей спо-

способностью. О
моря составля
в год. Хотя
высоты, удваи
1,5 км, все же
космические л

2) *Излучен*
активных изот
жаты в почв
в организме ч
тивными изот
варьирует в р
0,0003 г в сут
скаемое при р
различных хи
0,0001 г в сут
излучения слу
доза, создавае
0,12—0,23 г в

3) *Рентгено*
уже существова
века. Этого нел
источников. Пе
в медицину в 1
воздействию р
зуют в диагно
примерные дози
рах [20]; если
к однократном

Грудь, зад

14 × 17 д

Грудь, зад

графическ

Поясничны

заднее по

Поясничны

положени

Таз

При береме

При береме

Живот

Просвечива

Желудочно-

грамм, 6 г

12 Зак. 3229.

способностью. Однако интенсивность космических лучей на уровне моря составляет всего лишь около 0,0001 г в сутки, или 0,04 г в год. Хотя доза космических лучей возрастает с увеличением высоты, удваиваясь с увеличением высоты над уровнем моря на 1,5 км, все же на тех высотах, на которых обычно живут люди, космические лучи создают дозу менее чем 0,08 г за год.

2) *Излучение испускаемых при распаде естественных радиоактивных изотопов.* Естественные радиоактивные изотопы содержатся в почве, в горных породах, в воздухе, воде, а также в организме человека. Доза γ -излучения, создаваемая радиоактивными изотопами окружающей среды, правда, значительно варьирует в разных местностях, составляя в среднем от 0,0001 до 0,0003 г в сутки, или от 0,04 до 0,11 г в год. γ -Излучение, испускаемое при распаде естественных изотопов, входящих в состав различных химических компонентов тела, достигает примерно 0,0001 г в сутки, или 0,04 г в год. Основным источником этого излучения служит, по-видимому, калий. Таким образом, общая доза, создаваемая этими двумя источниками, составляет лишь 0,12—0,23 г в год.

3) *Рентгеновские лучи.* Предыдущие два источника излучения уже существовали на земле в самом начале возникновения человека. Этого нельзя сказать про два других из перечисленных нами источников. Первый из них — рентгеновские лучи — был введен в медицину в 1895 г. Современный человек обычно подвергается воздействию рентгеновских лучей, так как их широко используют в диагностических и лечебных целях. Ниже приведены примерные дозы, получаемые человеком при различных процедурах [20]; если нет специальных указаний, то цифры относятся к однократному облучению.

Тип облучения	Доза на поверхность кожи, г
Грудь, задне-переднее положение, пленка 14 × 17 дюймов	0,1
Грудь, задне-переднее положение, флуоро- графическое обследование	1,0
Поясничный отдел позвоночника, передне- заднее положение	1,5 *
Поясничный отдел позвоночника, боковое положение	5,7 *
Таз	1,1 *
При беременности, передне-заднее положение	3,6 *
При беременности, боковое положение	9,0 *
Живот	1,3 *
Просвечивание сердца и катетеризация	10—140,0
Желудочно-кишечный тракт (серия рентгено- грамм, 6 пленок)	4,0 *

Тип облучения	Доза на поверхность кожи, г
Желудочно-кишечный тракт, просвечивание	10—20 в 1 мин.*
Желчный пузырь	0,6 *
Конечности (нижние)	0,3 *
Череп, задне-переднее положение	1,3
Снимок всех зубов	5,0

Только процедуры, помеченные звездочкой, могут повлечь за собой прямое облучение половых органов. С точки зрения возможных генетических эффектов особой осторожности требует просвечивание рентгеновскими лучами тонких и толстых кишок. Молодые люди с желудочно-кишечными заболеваниями, многократно подвергавшиеся просвечиванию рентгеновскими лучами, за несколько лет могут получить дозу, значительно превышающую 100 г, хотя лишь часть этой дозы попадает на половые органы.

Терапевтическое использование излучения редко может привести к генетическим последствиям, так как основная масса лиц, подвергаемых облучению значительными дозами, не могут иметь больше детей либо по своему возрасту, либо в связи с характером своего заболевания. Следует, однако, отметить, что иногда (теперь это, к счастью, встречается все реже и реже) при лечении некоторых видов менструальных расстройств и бесплодия сообщают дозы 200—300 г на поверхность участков тела, расположенных над яичниками.

4) *Применение атомной энергии.* Меры защиты, созданные на различных промышленных предприятиях США, где изготавливается атомное вооружение или исследуется применение атомной энергии в мирных целях, превосходны. Так, например, на известных атомных предприятиях Окриджа и Хэнфорда в 1949 г. средняя доза облучения составляла 0,2 г в год, а средняя из десяти наибольших доз, полученных работниками Окриджа, была равна 4,2 г в год. Доза, полученная этими «наиболее облученными» работниками, не превышает дозы, получаемой при просвечивании черепа, груди и позвоночника. Возникающие в связи с этим проблемы представляются не более острыми, чем диагностическое использование рентгеновских лучей во врачебной практике.

Это подводит нас к теме о генетических опасностях, связанных с военным использованием атомной энергии, например со взрывом атомной бомбы. После взрыва атомных бомб над Хиросимой и Нагасаки в 1945 г. этот вопрос подвергается бурному обсуждению. Оказалось, что у всех без исключения видов растений и животных, подвергшихся соответствующему исследованию, можно обнаружить мутации, вызванные облучением. Поэтому несомненно, что у жителей Хиросимы и Нагасаки также возникли

мутации под влиянием взрыва атомной бомбы. Однако имеется много «практических» затруднений, мешающих вскрыть эффект, который вызывает у человека взрыв атомной бомбы. Возникает также проблема необходимости различать наследственные и не-наследственные эффекты у потомков, родившихся от матерей, переживших взрыв атомной бомбы. Наконец, общая доза тотального облучения, полученная людьми, пережившими взрыв, конечно, очень различна, но все же незначительна в сравнении с обычными масштабами радиационной генетики. Диапазон доз в зависимости от расстояния от места взрыва и от эффективности защитных преград варьирует от нуля до 600—700 г — максимальной дозы тотального облучения, после которой человек еще может остаться в живых. Среди лиц, переживших взрыв, только меньшинство получит такие высокие дозы, а средняя доза будет значительно ниже. По аналогии с тем, что известно относительно чувствительности к облучению генов дрозофилы и мышей, можно ожидать, что при таком уровне доз у первого поколения людей, родившихся после взрывов, вероятно, появятся лишь незначительные эффекты, настолько незаметные, что они легко могут оказаться затемнены различными искажающими факторами, а также случайной изменчивостью. Следовательно, хотя по априорным соображениям представляется несомненным, что ионизирующее излучение, освобожденное при взрыве атомной бомбы, вызвало мутации, все же существует немало препятствий к тому, чтобы доказать это, учитывая те обстоятельства, с которыми связаны наблюдения над людьми.

В течение последних 8 лет в Хиросиме и Нагасаки производили исследования детей, родители которых пережили взрывы атомных бомб, а также детей соответственной контрольной группы. Опубликован лишь предварительный анализ этой работы [18]. Внимание было сосредоточено на соотношении полов, весе новорожденных, частоте мертворожденных, частоте уродств, смертности за первые 9 месяцев жизни и размерах тела в 9-месячном возрасте. В соответствии с теорией при облучении матери следует ожидать уменьшения процента мальчиков в ее потомстве, так как мальчики попадут под удар сцепленных с полом мутаций, которые не затронут девочек, облучение же отца приведет к уменьшению процента девочек в его потомстве в силу сцепления с полом доминантных мутаций. Всякая попытка предсказать величину этих различий на каком-нибудь данном уровне облучения столкнется с затруднениями, связанными со многими причинами, в том числе и с неудовлетворительным состоянием наших знаний относительно гомологических участков X- и Y-хромосом. Поскольку мутации часто связаны с метаболическими процессами (см. гл. XII), вызванная доминантная мутация может понизить вес новорожденного и скорость роста. Наконец, следует

ожидать, что аутосомные летальные и полуметалетальные мутации, частота которых, как хорошо известно, при облучении увеличивается, будут повышать частоту мертворождений и уродств.

Число проверенных данных, которые можно собрать в Хиросиме и Нагасаки, относительно невелико. Предварительный анализ этих данных показывает, что изменения в половом составе новорожденных незначительны; возможно некоторое повышение частоты мертворождений в результате облучения матерей; явного влияния на частоту уродств, вес новорожденного, рост в возрасте 9 месяцев и смертность во время первых 9 месяцев жизни не заметно. Эти эффекты, если они действительно имеются, по порядку величин сопоставимы с теми, которых можно ожидать на основании экстраполяции данных, полученных при облучении представителей других видов. Иными словами, предварительный анализ заставляет предположить, что если у нас нет свидетельств в пользу того, что человек особенно чувствителен к генетическому действию облучения, то нет оснований полагать, что он обладает каким-либо особым «иммунитетом».

10. Облучение с точки зрения генетики. Учитывая все, что известно о последствиях мутаций вообще, генетик вынужден озабоченно относиться ко всякому увеличению дозы облучения, которому подвергается человечество и которое можно оправдать лишь в том случае, если оно влечет за собой крупные выгоды; это тем более опасно, что у людей быстро исчезает естественный противовес мутации — а именно, естественный отбор (см. гл. XX). Оценка генетических последствий взрывов атомной бомбы и других видов излучения требует гораздо более обширных знаний, чем те, которыми мы располагаем, относительно частоты самопроизвольных и индуцированных излучением мутаций. Пробелы в наших современных знаниях допускают весьма сильно расходящиеся предположения. Так, например, авторы этой книги чувствуют, что средняя частота самопроизвольных мутаций у человека в расчете на один локус и на одно поколение, определенная на основании того, что нам сейчас известно, выше $1 \cdot 10^{-5}$; другие же исследователи [25] рассматривают эту оценку как сильно преувеличенную, предпочитая ей цифры порядка $1 \cdot 10^{-6}$ или $1 \cdot 10^{-7}$.

Предварительные данные [22] о чувствительности генов мышей к облучению показывают, что средняя частота мутаций на один локус и на 1 г лежит ближе к $2 - 3 \cdot 10^{-7}$; к этой цифре приближаются и данные японских исследований. Если гены человека столь же чувствительны к облучению, как гены мыши, то, поскольку взрослые 30-летние люди уже получили по 3—6 г от источников 1 и 2 (см. стр. 176—177), частота самопроизвольных мутаций вряд ли будет ниже чем $1 \cdot 10^{-6}$, даже если допустить,

что все само
нием ионизи
быть еще вы
лучение явля
щих нормаль
частоте само
ной частоте 2
удвоить част
ных мутаций
фекта потреб
ображения я
щих границы
практических
всей этой про

1. Auerbach C., 355—391 (
2. Auerbach C. Genetics, S
3. Catcheside D (1948).
4. Cold Spring mutations,
5. Demerec M., on *E. coli*,
6. Dunn L. C., red mutan (1953).
7. Haldane J. P. Eugenics,
8. Haldane J. B. 147—170
9. Haldane J. P. nat. Cong
10. Herskowitz sophila, w
11. Lea D. E., 1947.
12. McElroy W. tion, Quan
13. Mørch E. T. giae here
14. Muller H. J. E. Munks
15. Muller H. J.

что все самопроизвольные мутации обязаны своим существованием ионизирующему излучению, и, несомненно, она должна быть еще выше, если, что вполне возможно, ионизирующее излучение является лишь одной из многих причин, обуславливающих нормальную частоту «самопроизвольных» мутаций. При частоте самопроизвольных мутаций $3 \cdot 10^{-5}$ и при индуцированной частоте $2 \cdot 10^{-7}$ на один ген и на 1 г потребуется 150 г, чтобы удвоить частоту мутаций, тогда как при частоте самопроизвольных мутаций $1 \cdot 10^{-6}$ и чувствительности $3 \cdot 10^{-7}$ для того же эффекта потребуется всего лишь 3 г. Поскольку генетические соображения являются лишь одним из факторов, устанавливающих границы устойчивости к облучению, у нас очень много как практических, так и теоретических причин желать выяснения всей этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auerbach C., Chemical mutagenesis, Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc., 24, 355—391 (1949).
2. Auerbach C., Chemical induction of mutations, Proc. Eighth Internat. Cong. Genetics, Stockholm, Hereditas suppl., pp. 128—141 (1949).
3. Catcheside D. G., Genetic effects of radiations, Adv. Genetics, 2, 271—358 (1948).
4. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. 16, Genes and mutations, Lancaster, Pa, Science Press, 1952.
5. Demerec M., Bertani G., Flint J., A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*, Am. Naturalist, 85, 119—136 (1951).
6. Dunn L. C., Gluecksohn-Waelsch S., Genetic analysis of seven newly discovered mutant alleles at locus T in the house mouse, Genetics, 38, 261—271 (1953).
7. Haldane J. B. S., The dysgenic effect of induced recessive mutations, Ann. Eugenics, 14, 35—43 (1947).
8. Haldane J. B. S., The formal genetics of man, Proc. Roy. Soc. London, B, 135, 147—170 (1948).
9. Haldane J. B. S., The rate of mutation of human genes, Proc. Eighth Internat. Cong. Genetics, Hereditas suppl., pp. 267—273 (1949).
10. Herskowitz I. N., A list of chemical substances studied for effects on *Drosophila*, with a bibliography, Am. Naturalist, 85, 181—199 (1951).
11. Lea D. E., Actions of radiations on living cells, New York, Macmillan Co., 1947.
12. McElroy W. D., Swanson C. P., The theory of rate processes and gene mutation, Quart. Rev. Biol., 26, 348—363 (1951).
13. Mørch E. T., Chondrodystrophic dwarfs in Denmark, «Opera ex domo biologiae hereditariae humanae Universitatis Hafniensis», Vol. 3, Copenhagen, E. Munksgaard, 1941.
14. Muller H. J., Artificial transmutation of the gene, Science, 66, 84—87 (1927).
15. Muller H. J., The production of mutations, J. Hered., 38, 259—270 (1947).

16. Muller H. J., Our load of mutations, *Am. J. Human Genetics*, 2, 111—176 (1950).
17. Neel J. V., The study of human mutation rates, *Am. Naturalist*, 86, 129—144 (1952).
18. Neel J. V., Schull W. J., McDonald D. J., Morton N. E., Kodani M., Takashima K., Anderson R. C., Wood J., Brewer R., Wright S., Yamazaki J., Suzuki M., Kitamura S., The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki, preliminary report, *Science*, 118, 537—541 (1953).
19. Penrose L. S., Autosomal mutation and modification in man with special reference to mental defect, *Ann. Eugenics*, 7, 1—16 (1936).
20. Plough H. H., Radiation tolerances and genetic effects, *Nucleonics*, 10, 17—20 (1952).
21. Popham R. M., The calculation of reproductive fitness and the mutation rate of the gene for chondrodystrophy, *Am. J. Human Genetics*, 5, 73—75 (1953).
22. Russell W. L., X-ray-induced mutations in mice, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 16, 327—336 (1951).
23. Spencer W. P., Stern C., Experiments to test the validity of the linear r -dose/mutation frequency relation in *Drosophila* at low dosage, *Genetics*, 33, 43—74 (1948).
24. Uphoff D. E., Stern C., The genetic effects of low intensity irradiation, *Science*, 109, 609—610 (1949).
25. Wright S., Discussion on population genetics and irradiation, *J. Cell & Comp. Physiol.*, 35, suppl. 1, 187—205 (1950).

ФИЗИОЛ
нимающая
тии призна
ляется в ус
среды. Как
свое дейст
личных сло
цессе разв
низма. Дан
положение
первичным
мыми гене
сколько чи
деляются с
гена следу
у человека
измеримый
дует за пер
ным образ
некоторые
генетикой

1. Биох
изучение ф
гами впер
мов объек
исследован
является М
и размнож
соли, угле
в состав
вплоть
ненног
синтеза.
рушающие
ганизма. Р

ГЛАВА XII

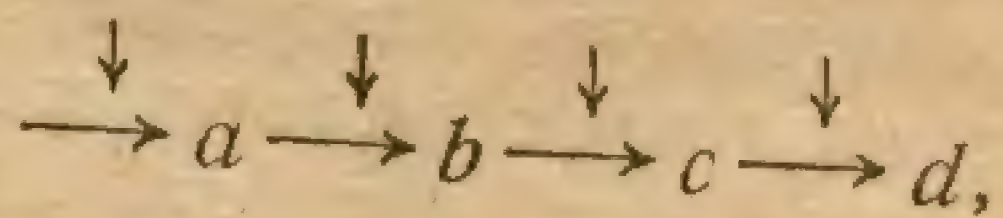
Физиологическая генетика

Физиологическая генетика — это одна из ветвей генетики, занимающаяся исследованием промежуточных ступеней в развитии признака, обусловленного данным геном, который проявляется в условиях конкретного генотипа и конкретных факторов среды. Как указывалось выше (см. стр. 160), гены проявляют свое действие, зачиная и (или) регулируя интенсивность различных сложных биохимических реакций, происходящих в процессе развития и последующей жизни каждого живого организма. Данная глава ставит своей целью иллюстрировать это положение фактами из области генетики человека. Между первичным эффектом гена и конечными результатами, отмечаемыми генетиком, имеется много промежуточных ступеней. Поскольку число и природа промежуточных ступеней обычно определяются с большим трудом, заключения о *первичном эффекте* гена следует делать с большой осторожностью. Тем не менее у человека имеются также наследственные признаки, у которых измеримый эффект, по-видимому, почти непосредственно следует за первичным эффектом. В дальнейшем речь пойдет главным образом именно о таких признаках. Мы затронем также и некоторые другие проблемы, встающие перед физиологической генетикой человека.

1. Биохимическая генетика нейроспоры. В недавние годы изучение физиологической генетики двинулось быстрыми шагами вперед в результате обнаружения среди низших организмов объектов, исключительно благодатных для такого рода исследований. Одним из наиболее хорошо изученных организмов является *Neurospora crassa* (аскомицеты), который может расти и размножаться на простой среде, содержащей неорганические соли, углеводы и один только витамин — биотин. Поскольку в состав клеток нейроспоры входит много сложных веществ, вплоть до сложных белков, нейроспора в течение своего жизненного цикла осуществляет весьма разнообразные процессы синтеза. Под действием излучения были получены мутации, нарушающие различные звенья в цепи синтетических реакций организма. Разработаны специальные методики, позволяющие

точно изучить последствия этих мутаций и установить те пункты, в которых мутация нарушает нормальную жизнедеятельность клетки. При тщательном анализе результатов большого числа таких мутаций можно получить представление о генетически регулируемых звеньях нормального синтеза определенных веществ у нейроспоры. С другой стороны, установление факта наследственной регуляции последовательности реакций крайне важно для понимания механизма действия гена. Обзорные работы на эту тему написаны Бидлом [4—7], Горовитцем [21], Татэмом [35, 36] и Райтом [39].

Общая методика исследования наследственной регуляции синтеза важных составных частей клетки заключается в следующем. При помощи облучения создают мутантные линии, неспособные синтезировать данное вещество, которое можно обозначить через d . Линии, неспособные к синтезу d , могут расти, если это вещество добавить в питательную среду; среди 12 таких линий можно найти 9, которые будут расти, если добавить к среде вещество c , химически родственное веществу d , тогда как остальные 3 расти не будут. Для этих последних можно постулировать, что в результате мутаций у них нарушена реакция $c \rightarrow d$. Из оставшихся 9 линий 4 могут расти не только при добавлении c , но и при введении в питательную среду химически весьма близко родственного вещества b . Следовательно, у остальных 5 мутантов отсутствует способность превращать b в c . Из оставшихся четырех линий одна может расти и в том случае, если в среду вместо b или c добавляется родственное им вещество a . Следовательно, у остальных 3, которые не растут в присутствии a , а растут при добавлении b и c , отсутствует способность к превращению a в b . Наконец, испытание той единственной линии, которая могла расти при добавлении в среду a , b , c и d , на 12 других химически родственных a веществ не выявило среди них того вещества, которое может заменить a . Иными словами, идентифицировать предшественника a не удается. Всю последовательность реакций можно написать в следующем виде



где вертикальные стрелки обозначают те звенья реакции, которые контролируются наследственными факторами.

Из многих цепей обменных реакций у нейроспоры мы рассмотрим здесь только одну. Никотиновая кислота — один из необходимых для жизнедеятельности человеческого организма витаминов. Нейроспора нормально синтезирует этот витамин и, следовательно, может бурно расти в среде, свободной от никотиновой кислоты. В настоящее время уже выявлена последова-

тельность
из шиким
цепи реак
превраще
что шиким
представля
надо пола
лируемых

Превра
во многих
тантных л
в b , можно
Было пока
в любом и
с только ч
гипотетиче
дится под

В гл. IV
ному проя
чение биох
различие.
тантных л
соединения
но не при
предложит
в зависимо

2. Насл
ществ у че
тературе и
в метабол
ников. Мно
ными поро
может быт
вопрос оск
[31] и особ
меры этих

1) Уг
ких пентоз
ноз (накоп
2) Жи
ление лип
болезнь Го
разина в
циальная в
стерина в

тельность реакций синтеза нейроспорой никотиновой кислоты из шикимовой кислоты (фиг. 36). Все отдельные звенья этой цепи реакций находятся под генетическим контролем, исключая превращение триптофана в кинуренин. Однако следует указать, что шикимовая кислота, указанная как начальное звено цепи, представляет собой сложную аминокислоту, синтез которой, надо полагать, также проходит через ряд генетически контролируемых ступеней.

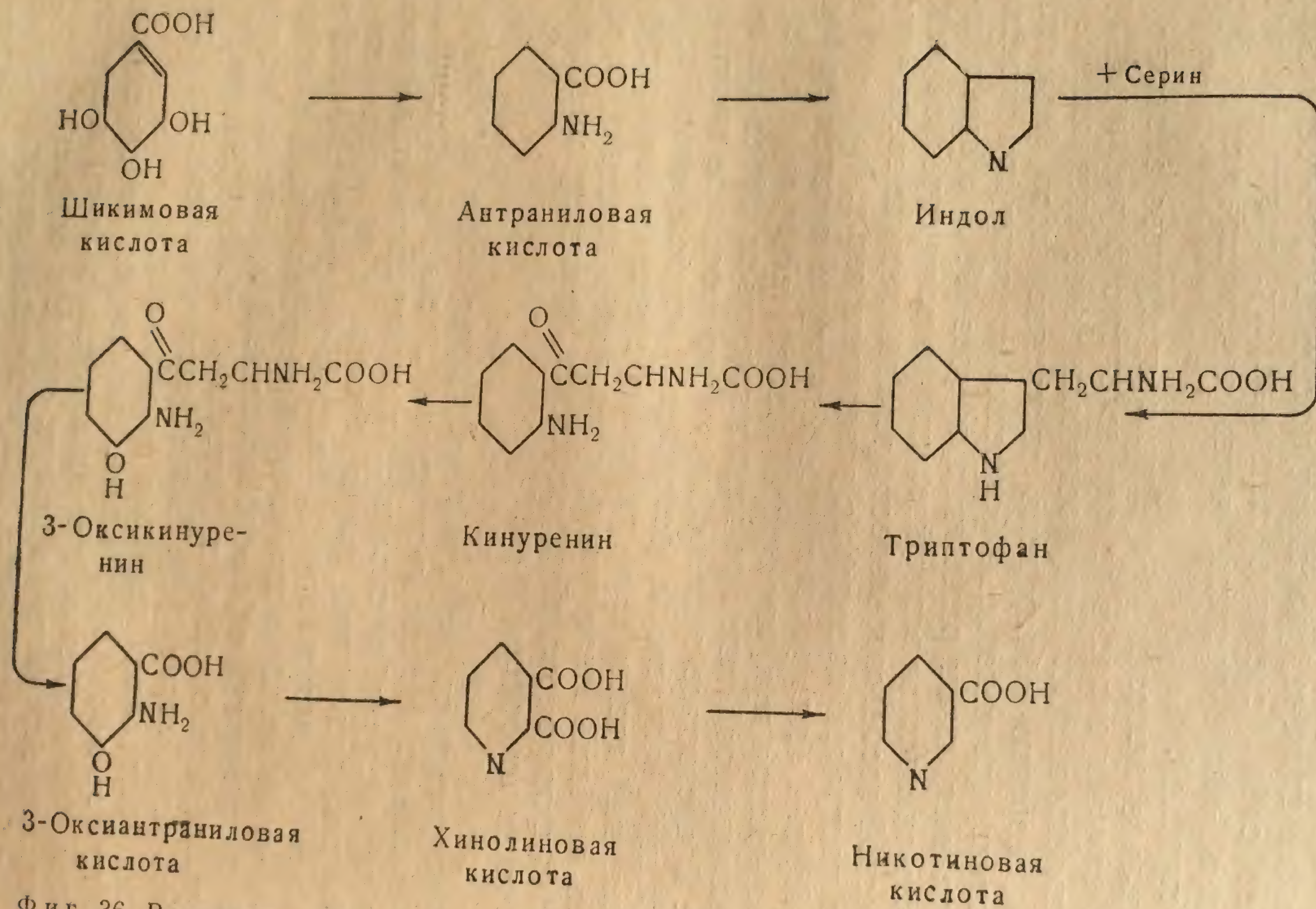
Превращение вещества *a* в близкородственное вещество *b* во многих случаях зависит от определенного фермента; в мутантных линиях, неспособных произвести такое превращение *a* в *b*, можно нередко обнаружить отсутствие этого фермента. Было показано, что некоторые ферменты исчезают при мутации в любом из нескольких различных локусов [9]. В соответствии с только что сказанным возможно, что и в рассмотренной выше гипотетической последовательности реакций каждое звено находится под контролем нескольких различных генов.

В гл. IV, п. 1 было указано, что некоторые мутации по-разному проявляются при высоких и низких температурах. Изучение биохимической генетики дает возможность объяснить это различие. В настоящее время обнаружено некоторое число мутантных линий нейроспоры, неспособных синтезировать такие соединения, как аденин или урацил при низкой температуре, но не при высокой. Аналогичное объяснение, вероятно, можно предложить и для вариаций в количестве щетинок у дрозофилы в зависимости от температуры.

2. Наследственная регуляция некоторых видов обмена веществ у человека. Что касается человека, то в медицинской литературе имеются сообщения о многих наследственных дефектах в метаболизме углеводов, жиров, белков и их предшественников. Много лет назад Гарро [15] назвал эти дефекты *врожденными пороками метаболизма*, и его блестящая статья и сейчас может быть прочитана с большой пользой. В недавнее время этот вопрос освещался в обзорах Таггарта и др. [34], Раппопорта [31] и особенно Гарриса [19]. Ниже приводятся некоторые примеры этих врожденных дефектов метаболизма.

1) **Углеводы:** эссенциальная пентозурия (выделение таких пентоз, как арабиноза или ксилокетоза в моче) и гликогеноз (накопление гликогена в печени, сердце и селезенке).

2) **Жиры:** инфантильная амовротическая идиотия (накопление липоидного сфингомиэлина в клетках головного мозга), болезнь Гоше (отложение большого количества липоидного ке-разина в клетках ретикулоэндотелиальной системы) и эссенциальная гиперхолестеринемия (повышенное содержание холестерина в крови).



Фиг. 36. Возможные звенья в цепи превращения фенилаланина в никотиновую кислоту у нейроспоры.

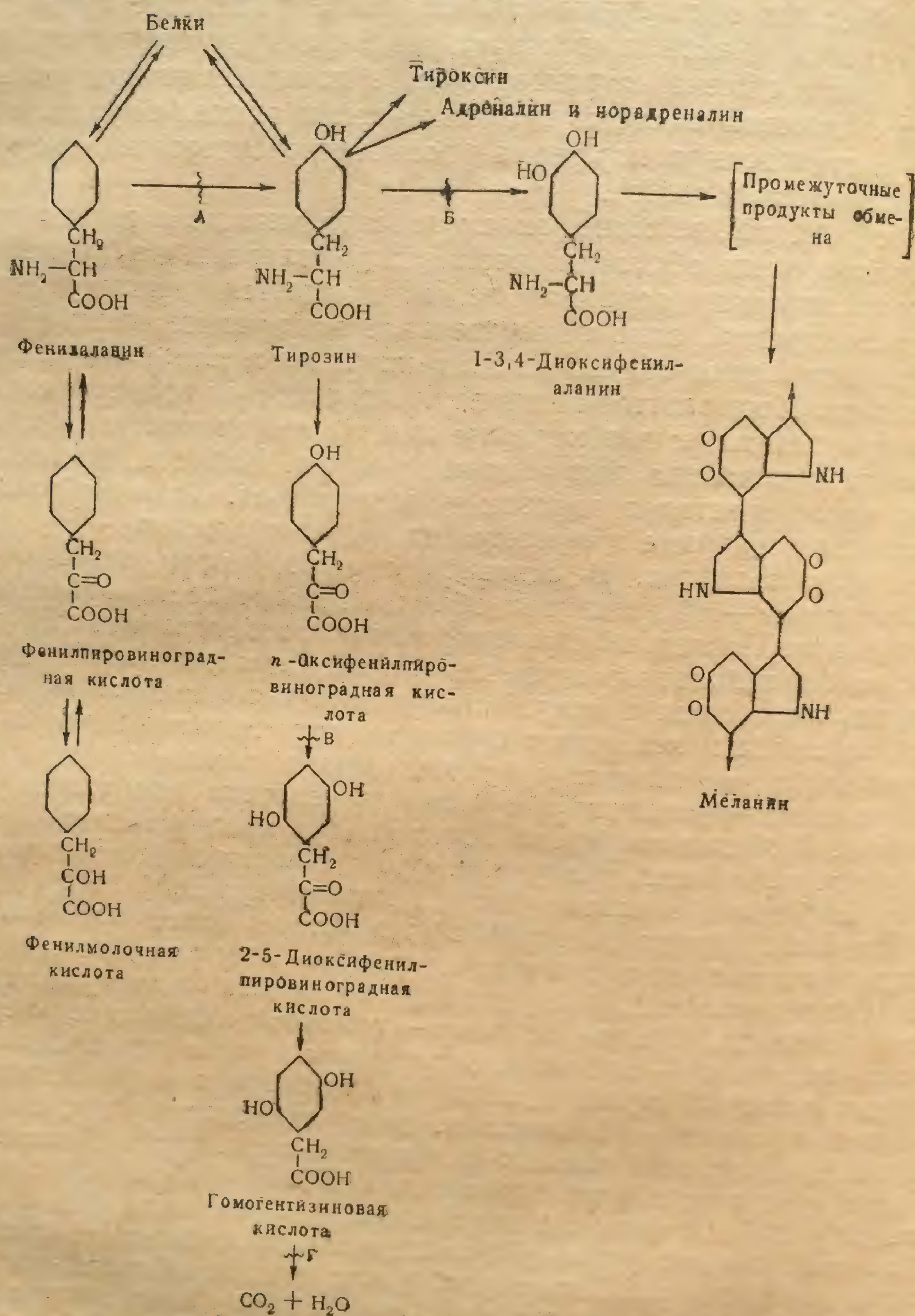
Наследственная обусловленность была установлена для каждого из указанных звеньев, за исключением превращения триптофана в кинуренин.

3) Бел...
 гол. особен...
 протенднот...
 в крови мо...
 в кро...
 рия) и в кр...
 ринов в кр...
 В общ...
 контролиру...
 споры, ко...
 Имеется, пр...
 сается нару...
 и тирозин. 1...
 в следующе...
 аланина и...
 нина превр...
 тирозин в о...
 и из фени...
 фенилаланин...
 в тирозине...
 шество кар...
 очередь ли...
 ков, мелани...
 нагин, либо...
 фенилаланин...
 фиг. 37. В...
 мали этого...
 ций: альбиг...
 Альбигин...
 полного от...
 ние многих...
 виду больш...
 ского орган...
 точных сло...
 ванных кле...
 в этих кле...
 ланий субс...
 торы, как т...
 рост, как т...
 нение мел...
 ных белк...
 у люде...
 пытки обн...
 можно обн...
 альбигинизм...
 назы. Бол...

3) Белки: цистинурия (значительное выделение аминокислот, особенно цистина, в моче), подагра (нарушение нуклеопротеидного обмена, характеризующееся повышением содержания в крови мочевой кислоты и отложением в тканях биурата натрия) и врожденная порфирия (повышение содержания порфиринов в крови и моче).

В общем мы, конечно, знаем гораздо меньше о генетически контролируемых обменных реакциях у человека, чем у нейроспоры, которая гораздо легче поддается исследованию. Имеется, правда, одно замечательное исключение, которое касается нарушения обмена таких аминокислот, как фенилаланин и тирозин. Нормальный обмен этих аминокислот представляется в следующем виде: необходимые для обмена количества фенилаланина и тирозина получают из пищи. Избыток фенилаланина превращается в тирозин и распадается. Таким образом, тирозин в организме получается из двух источников — из пищи и из фенилаланина. В основном именно второй источник — фенилаланин — обеспечивает обменные потребности организма в тирозине. Последний, который можно рассматривать как вещество кардинального значения в этой цепи реакций, в свою очередь либо служит предшественником для образования белков, меланина и некоторых гормонов, как тироксин и норадреналин, либо распадается до углекислоты и воды. Весь процесс фенилаланин-тирозинового обмена у человека изображен на фиг. 37. В настоящее время известны три наследственные аномалии этого обмена, которые нарушают нормальный ход реакций: альбинизм, алкаптонурия и фенилкетонурия.

Альбинизм, возникающий в результате более или менее полного отсутствия в организме пигмента, известен уже в течение многих столетий благодаря резко бросающемуся в глаза виду больного. Обычно меланин — основной пигмент человеческого организма — получается из тирозина через ряд промежуточных сложных ступеней, которые протекают в специализированных клетках — *меланоцитах*. Для образования меланина в этих клетках необходимы: 1) фермент тирозиназа, 2) подходящий субстрат, обычно тирозин или ДОПА (3,4-диоксифенилаланин) и 3) молекулярный кислород. Дополнительные факторы, как температура и pH, также оказывают влияние на скорость меланогенеза. Тирозиназа, представляющая собой соединение белка и меди, может быть определена у пигментированных людей соответствующими гистохимическими методами. У полного же альбиноса меланоциты имеются, однако все попытки обнаружить фермент не увенчались успехом. Отсюда можно вполне резонно заключить, что типичная форма полного альбинизма представляет собой результат отсутствия тирозиназы. Более того, говоря о возможном месте ферментной



Фиг. 37. Возможная схема фенилаланин-тирозинового обмена у человека [12].

Волнистыми линиями указаны пункты, в которых эта последовательность, по-видимому, нарушена в результате известных наследственных дефектов обмена у человека. А — фенилкетонурия; Б — альбинизм; В — тирокетонурия; Г — алкаптонурия.

блокады, наиболее
ляется первое звено
вает свое катализи
розина в ДОПА.
которая обычно н
другие варианты п
и частичный альб
этим последними
не известны.

Аномалия обмен
сана Бедкером в
стоту родственных
рией позволило Б
что алкаптонурия
нурия, таким обра
обнаруженный у ч
ния биохимический
тонурии в тканях
ваются большие к
оксифенилуксусно
ной кислоты в м
пигмента. Именно
эту болезнь в ран
нии больших коли
с этим избытком,
алкаптонурией не
предполагать, что
словлена отсутств
алкаптонурией в
состояние, при к
можно в результ
тизиновой кислот
ков. Она может
сутствии в корме
птонурии не под
В 1934 г. Фелл
аномалий обмена
ному развитию
другого производ
выявило, что в
состава мочи все
раженных детей
кает, что оба пр
ным геном. Одн
о связи меж

блокады, наиболее вероятным пунктом нарушения представляется первое звено, в котором, как известно, фермент оказывает свое катализирующее действие, а именно превращение тирозина в ДОПА. В дополнение к полной форме альбинизма, которая обычно наследуется как простой рецессив, известны и другие варианты пигментного альбинизма, например витилиго и частичный альбинизм. Биохимические взаимосвязи между этими последними формами альбинизма и полным альбинизмом не известны.

Аномалия обмена, связанная с *алкаптонурией*, была описана Бедкером в 1859 г. Указание Гарро на повышенную частоту родственных браков среди родителей больных алкаптонурией позволило Бэтсону в 1902 г. высказать предположение, что алкаптонурия наследуется как простой рецессив. Алкаптонурия, таким образом, не только первый рецессивный признак, обнаруженный у человека, но и первый по времени установления биохимический мутант среди живых организмов. При алкаптонурии в тканях и жидкостях организма и в моче обнаруживаются большие количества гомогентизиновой кислоты (2,5-диоксифенилуксусной кислоты). Окисление 2,5-диоксифенилуксусной кислоты в моче на воздухе ведет к образованию черного пигмента. Именно эта особенность мочи и помогает распознать эту болезнь в раннем детстве. Здоровый человек при потреблении больших количеств этой кислоты может успешно справиться с этим избытком, разлагая его до углекислоты и воды. Больной алкаптонурией не в состоянии делать это, и есть все основания предполагать, что и в данном случае эта неспособность обусловлена отсутствием необходимого фермента. У больных словлена отсутствием необходимого фермента. У больных алкаптонурией в последующем может развиваться *охроноз* — состояние, при котором наблюдается потемнение хрящей, возможно в результате прижизненного окисления в теле гомогентизиновой кислоты. Алкаптонурия была обнаружена и у кроликов. Она может быть искусственно вызвана у мышей при отсутствии в корме витамина С. Однако врожденная форма алкаптонурии не поддается лечению витамином С.

В 1934 г. Фёллинг [14] описал третью из перечисленных выше аномалий обмена. Он указал, что некоторые отсталые по умственному развитию люди выделяют в моче большие количества другого производного фенилаланина, известного под названием фенилпировиноградной кислоты. Исследование этих больных выявило, что в их семьях умственная отсталость и аномалия состава мочи всегда связаны между собой. Из соотношения пораженных детей и здоровых родителей с очевидностью вытекает, что оба признака обусловлены одним и тем же рецессивным геном. Однако до сих пор нет еще полной ясности в вопросе о связи между умственной отсталостью и избытком пировино-

градной кислоты в моче. Вначале предполагалось, что эта аномалия обмена обусловлена неспособностью организма к окислению фенилпировиноградной кислоты. Однако при таком предположении остаются необъяснимыми следующие факты: 1) несмотря на избыток в крови этих больных фенилаланина, в ней не обнаруживается фенилпировиноградной кислоты даже при диете, богатой этой кислотой, и 2) у больных фенилкетонурией всегда меньше пигмента, чем у их нормальных братьев и сестер. Джервис [24] предположил, что причину следует скорее искать в ферментной блокаде, приводящей к нарушению превращения фенилаланина в тирозин. Это объяснение учитывает высокие уровни фенилаланина в крови и отсутствие в ней фенилпировиноградной кислоты. Фенилпировиноградную кислоту в моче можно истолковать с этих позиций скорее как продукт почечного метаболизма, а не как не подвергшийся обмену нормальный промежуточный продукт. В дальнейшем было показано, что этим ферментным блоком можно объяснить и уменьшение пигментации [25]. Выше уже было сказано, что основная потребность организма в тирозине удовлетворяется за счет превращения фенилаланина. Если превращение фенилаланина в тирозин заблокировано из-за отсутствия фермента, то единственным источником тирозина для образования меланина и синтеза гормонов служит пища. Поскольку количество тирозина явно недостаточно для удовлетворения всех потребностей в нем, уменьшение пигментации можно легко объяснить неизбежно наступающим в этом случае соревнованием между отдельными системами и органами.

Имеется сообщение относительно еще одной аномалии обмена, связанной с метаболизмом фенилаланина и тирозина. В 1932 г. Медес [27] описал заболевание, названное им *tyrosinosis*, у мужчины среднего возраста, страдающего *tyrosinosis gravis*. Болезнь характеризовалась наличием большого количества *p*-оксифенилпировиноградной кислоты в моче. О необычности этого состояния свидетельствует то обстоятельство, что при обследовании более 40 000 людей и многих больных с *tyrosinosis gravis* не удалось больше выявить ни одного такого больного [8]. Было высказано предположение, что эта аномалия носит наследственный характер. Однако на основании имеющихся данных было бы преждевременным полностью принимать эту гипотезу. В единственном описанном случае не ясно, было ли это нарушение врожденным, как это следует ожидать при аномалиях обмена¹. Более того, в настоящее время изве-

¹ Авторы в данном случае неправы, так как каждый ген, в том числе и гены, обуславливающие обменные нарушения, имеют свой «возраст» проявления. — Прим. перев.

стно, что *p*-о-
наружена в
моче недон-
жается до т-
Предложенн-
более широ-
деляются кет-

Хорошие
ных дефектов
телю ознако-
Кори [11], ка-
гена. Больши-
касается зна-
воздаются о-
количеств раз-
Разработка
проб крови и
бумажной хр-
темпы выявле-

3. Генетич-
обмена. Насле-
не ограничива-
Имеются так-
минов. Выше
ную роль игр-
интересным на-
является гемо-
болевания —
пигмента — ге-
сильно быва-
поэтому част-
диабет. При
оттенков. При-
что из желуд-
большие коли-
низме отсутст-
рому он мог-
вается в тка-
Еще неско-
стер, а иногда
левание, что
ляют предпо-
ным геном с-
что болезнь
мянутые вы-

стно, что *п*-оксифенилпировиноградная кислота может быть обнаружена в моче больных пернициозной анемией, а также в моче недоносков. У этих детей выделение кислоты продолжается до тех пор, пока им не начинают давать витамин С. Предложенный недавно термин *тирокетонурия* применим для более широкого круга нарушений обмена, при которых определяются кетоновые производные тирозина в моче [12].

Хорошие успехи достигнуты в анализе других наследственных дефектов обмена у человека. Следует рекомендовать читателю ознакомиться с недавно опубликованной работой Кори и Кори [11], касающейся природы нарушения отложения гликогена. Большинство изученных до сих пор нарушений обмена касается значительных отклонений от нормы, которые сопровождаются отсутствием пигментации или выделением больших количеств разных соединений, несвойственных нормальной моче. Разработка быстрых методов анализа большого количества проб крови и мочи на отдельные их составные части методом бумажной хроматографии (см. ниже), несомненно, ускорит темпы выявления аномалий обмена.

3. Генетическая регуляция некоторых видов минерального обмена. Наследственные биохимические различия между людьми не ограничиваются только обменом углеводов, жиров и белков. Имеются также различия в обмене минеральных солей и витаминов. Выше уже рассматривалась болезнь Вильсона, где основную роль играет расстройство минерального обмена. Вторым интересным наследственным заболеванием минерального обмена является *гемохроматоз* [2, 17, 29]. Основным симптом этого заболевания — наличие больших количеств железосодержащего пигмента — гемосидерина — в различных органах. Особенно сильно бывают поражены печень и поджелудочная железа, поэтому частым осложнением при этом заболевании является диабет. При гемохроматозе кожа имеет особый «бронзовый» оттенок. При помощи радиоактивного железа удалось показать, что из желудочно-кишечного тракта поглощаются ненормально большие количества железа. Создается впечатление, что в организме отсутствует физиологический механизм, благодаря которому он мог бы избавиться от избытка железа, и оно откладывается в тканях.

Еще несколько лет назад указывалось, что у братьев и сестер, а иногда и у родителей больных проявляется то же заболевание, что и у пробандов, причем полученные данные позволяют предполагать, что это состояние обусловлено доминантным геном с неполным проявлением. Имелись также указания, что болезнь чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Упомянутые выше исследования по поглощению железа позволяют

рационально объяснить преобладание среди больных мужчин. Железо в организме используется главным образом как компонент гемоглобина. Кровотечения сопровождаются потерей железа. У женщин менструации, естественно, сопровождаются потерей железа, а следовательно, у них потребности в железе больше. Это, конечно, часто оказывается недостатком, поскольку при отсутствии возможности удовлетворения повышенных потребностей в железе развивается анемия. Однако в том случае, когда женщина наследственно предрасположена к развитию гемохроматоза, указанный «недостаток» в действительности является своего рода защитным механизмом, т. е. потеря крови (и железа) из-за менструации компенсируется увеличенным поглощением железа.

Гемохроматоз, таким образом, демонстрирует нам не только всю сложность наследственного нарушения обмена, но позволяет также разобраться в причинах различий в частоте наследственных заболеваний у мужчин и женщин. Сравнение гемохроматоза и болезни Вильсона дает возможность высказать и некоторые другие весьма серьезные соображения. При обоих заболеваниях наблюдается избыточное поглощение минеральных компонентов пищи. Но в случае гемохроматоза это происходит в результате первичного нарушения механизма регуляции поглощения железа из кишечника, что и приводит к увеличению содержания железа в сыворотке. При болезни Вильсона избыточное поглощение меди возникает вторично как реакция на ненормально пониженную концентрацию меди в сыворотке. Таким образом, оба эти заболевания демонстрируют нам, как кажущиеся на первый взгляд одинаковыми проявления обусловлены на самом деле различным по своей природе нарушениям обмена.

4. Различия в метаболизме людей, выявленные при исследованиях мочи и крови. Моча человека служит основным каналом, по которому выводятся все побочные продукты, образующиеся в организме в результате протекающих в нем химических процессов. При помощи специальных методик можно идентифицировать в моче очень многие ее составные части. В состав мочи входят различные неорганические соли, мочевины, аминокислоты, сахара, продукты распада гормонального обмена, витамины и т. п. Мы только что вкратце рассмотрели различные нарушения обмена, которые удивительным образом сказываются на содержимом мочи. В недавние годы доктор Роже Вильямс [38] и его ученики разработали новые методики, приспособленные для исследования более тонких различий между индивидуумами. Методом бумажной хроматографии можно одновременно исследовать относительные и абсолютные концентрации десятка

и больше веществ
большие различия
ществ некоторых
мочой.
недавнего исследо
шении шести ве
держание всех ве
различия наблюда
личия были обна
предполагать, что
между индивиду
низмах химическ
жают различия в
различия в како
организма, пока

Средние количе
в м

Вещество	
Глюкоза	
Аланин	
Глицин	
Серин	
Глутаминовая ки- слота	
Лизин	

¹ Креатинин мочи вы
в моче.

Хорошо извест
выделяемых в мо
крывают полностью
составе мочи различ
факта, что у бел
вать, чем диету
стандартизацию.
личия в составе м
родных различий
дивидуумами.
13 Зак. 30

и больше веществ, выделяемых в моче. Показано, что имеются большие различия между индивидуумами в отношении количеств некоторых химических соединений, нормально выделяемых с мочой. В табл. 30 суммированы результаты одного недавнего исследования шести различных индивидуумов в отношении шести веществ, обычно содержащихся в моче. Хотя содержание всех веществ более или менее варьирует, наибольшие различия наблюдаются в содержании лизина. Аналогичные различия были обнаружены и в составе слюны. Есть все основания предполагать, что обнаруженные вариации отражают различия между индивидуумами в отношении протекающих в их организмах химических процессов. В какой мере эти вариации отражают различия в мочевыделительной функции почек и в какой — различия в каких-либо других более существенных функциях организма, пока установить не удалось.

Таблица 30

Средние количества шести различных веществ, обнаруженных в моче шести различных индивидуумов

Вещество	Содержание, мг на 1 мг креатинина ¹ мочи					
	женщины		мужчины		близнецы	
	А	Б	В	Г	Д	Е
Глюкоза	0,53	0,41	0,41	0,48	0,57	0,46
Аланин	0,084	0,13	0,065	0,054	0,064	0,041
Глицин	0,18	0,21	0,045	0,027	0,052	0,041
Серин	0,071	0,14	0,045	0,025	0,056	0,034
Глутаминовая кислота	0,034	0,013	0,012	0,026	0,017	0,012
Лизин	0,132	0,007	0,035	0,0005	0,014	0,012

¹ Креатинин мочи выбран за основу ввиду относительного постоянства его содержания в моче.

Хорошо известно, что диета может повлиять на природу выделяемых в моче продуктов. Однако различия в диете не покрывают полностью тех различий, которые наблюдаются в составе мочи различных индивидуумов. Это видно хотя бы из того факта, что у белых крыс, диету которых легче стандартизировать, чем диету человека, различия сохраняются, несмотря на стандартизацию. Отсюда можно сделать заключение, что различия в составе мочи по крайней мере отчасти зависят от природных различий в обменных процессах между отдельными индивидуумами. Во всяком случае, генетические исследования

этой области жизнедеятельности организма только-только начались. В последних двух столбцах табл. 30 помещены данные по паре идентичных близнецов (Д и Е). Можно отметить, что эти данные более сходны, чем данные по двум другим, неродственным, парам (А и Б; В и Г), приведенным в таблице, что подчеркивает значение наследственных факторов.

Наиболее показательны в этом отношении данные Сеттона и Ванденберга [33], которые изучали состав мочи в отношении 19 органических соединений или групп соединений у 16 пар братьев — сестер, находящихся в институте для умственно отсталых. Анализ этих данных выявил значительное внутрипарное сходство по 9 из 19 исследованных веществ. Поскольку мочу собирали в короткие сроки у госпитализированных индивидуумов, живущих в более или менее однообразной среде, влияние различных диет на состав мочи сведено к минимуму¹. Сеттон и Ванденберг при одновременной оценке всех 19 отобранных ими для исследования компонентов мочи пытаются наметить 3 различных типа «выделений» в моче. Дальнейшие исследования в этом направлении могут оказаться весьма плодотворными.

Были попытки связать указанные химические различия с измеримыми физическими или психическими признаками. Так, сравнение 7 тучных и 10 худых индивидуумов в отношении выделения в моче 14 различных веществ показало, что у первых имеется тенденция к большему выделению кальция и фосфора. У шизофреников отмечается повышенное выделение в моче магния и некоторых аминокислот. Наконец, оказалось, что умственно отсталые дети выделяют в моче значительно больше сернокислого метионина, тирозина и пролина, чем нормальные дети. Неясно, в какой мере эти различия связаны с основной причиной заболевания и в какой мере они являются вторичными. При всех условиях на этом пути можно сделать много интересных открытий.

Ток крови, служащий основным средством переноса веществ в организме, также отражает разными путями обменные процессы организма. Подобно тому, как изучение ингредиентов мочи может дать определенные данные, касающиеся различий между людьми в конечных продуктах обмена, так и изучение крови может дать нам сведения относительно различных межточных продуктов обмена. К настоящему времени уже описано не менее 150 веществ и определена их точная концентрация в крови [1]. Уже идентифицировано много других веществ, но количественно они еще не изучались. Очень мало еще изучены

¹ Это утверждение авторов весьма спорно, так как вряд ли даже в течение нескольких дней диета остается постоянной. — Прим. перев.

индивидуальные различия в концентрации этих веществ в крови, а следовательно, немногое можно сказать и о генетическом аспекте этих различий.

5. Трудности изучения биохимических мутантов у человека.

Сложное переплетение обменных взаимоотношений в человеческом организме диктует необходимость осторожного подхода при попытках изучения наследственной природы биохимических различий между индивидуумами. Повышение содержания данного метаболита в крови или моче может быть обусловлено разными причинами, и поэтому ценность генетических исследований, упускающих из виду это обстоятельство, весьма ограничена. Имеющиеся и все возрастающие трудности этого вопроса очень хорошо иллюстрирует пример выделения аминокислоты цистина в моче [13, 20, 23]. Это вещество обычно содержится в небольших количествах в кровяной плазме и проходит в почках в клубочковый фильтрат, но в значительной своей части реабсорбируется в почечных канальцах. Поэтому у здоровых людей в моче имеется только небольшое количество цистина. Повышение выделяемого с мочой цистина может произойти по разным причинам.

1) Встречаются люди с классической и наиболее частой формой цистинурии, так называемой *эссенциальной цистинурией*, у которых из-за избыточного содержания цистина в моче наблюдается тенденция к образованию почечных камней из цистина. Эти индивидуумы, кроме того, выделяют в избытке такие аминокислоты, как лизин, орнитин и аргинин. У них отмечается также небольшое увеличение выделения в моче изолейцина и уменьшение выделения таурина [32]. Уровни этих аминокислот в крови остаются нормальными, и дефект, следовательно, гнездится в почке.

2) У некоторых индивидуумов выделение сравнительно больших количеств цистина служит лишь одним из проявлений общей тенденции к повышенному выделению аминокислот в моче. Различают две подгруппы. У лиц первой подгруппы имеются указания на тяжелую дисфункцию почек с вторичным рахитом. В крови уровень аминокислот не повышен, и первопричина заболевания в основном локализуется в почках (синдром Фан-кони). Предполагается, что при этом заболевании нарушены и другие биохимические механизмы обмена цистина, поскольку у некоторых больных имеются отложения цистина в тканях. К второй подгруппе относятся индивидуумы, страдающие болезнью Вильсона, при которой, как это указывалось выше, наряду с прочими находками, имеется общая тенденция к выделению аминокислот, включая цистин, при отсутствии заметного увеличения уровня этих аминокислот в крови. При этом

заболевании наблюдается также повышенное выделение пептидов с концевым остатком дикарбоновой аминокислоты. На этом основании было высказано предположение, что аминоацидурия явление вторичное, т. е. что в почечных канальцах идет «соревнование» между пептидами и аминокислотами за реабсорбцию; при наличии больших количеств пептидов в почечных канальцах реабсорбция аминокислот нарушается, в результате чего в моче и появляется избыток аминокислот.

3) Встречаются и такие больные, у которых избыток цистина и других аминокислот в моче представляет собой неспецифическое осложнение тяжелого заболевания печени, почек или мышц. У печеночных больных, например, содержание аминокислот в плазме повышено и повышение их содержания в моче является результатом неспособности почечных канальцев к реабсорбции избытка аминокислот, имеющегося в клубочковом фильтрате.

Эссенциальная цистинурия, встречающаяся с частотой примерно 1 : 600, является, несомненно, наследственной болезнью. В некоторых случаях избыток цистина в моче обнаруживается и у родителей больных. В других случаях родители здоровы, но частота родственных браков в семье повышена в сравнении с ожидаемой для рецессивного признака, встречающегося с частотой 1 : 600. Это свидетельствует о том, что имеются по меньшей мере две формы цистинурии, из которых одна наследуется как неполный рецессив, а другая как «подлинное» рецессивное заболевание. Синдром Фанкони — вторая из рассмотренных только что форм цистинурии — обусловлена, по-видимому, так же, как и болезнь Вильсона, рецессивным геном. Таким образом, имеется по меньшей мере четыре наследственные нозологические единицы, основным симптомом которых является цистинурия. Кроме того, цистинурия наблюдается и при тяжелых хронических заболеваниях печени или почек, возникающих в результате вредного действия факторов среды. Вряд ли можно сомневаться, что генетическая основа многих других биохимических аномалий окажется столь же сложной, а может быть и еще сложнее.

6. Значение концепции «альтернативных путей обмена» в генетике. В настоящее время нет исчерпывающих данных о числе различных органических соединений, необходимых для нормального функционирования обычных клеток. Это число превышает 100, а вполне возможно, что и 1000. Если появлению каждого вещества предшествует ряд таких реакций, какие изображены на фиг. 36 и 37, то легко представить себе, насколько туманны наши представления о сложности биохимических систем, регулируемых наследственными факторами. В связи с этим следует указать, что современная биохимия разработала концепцию

«альтернативных»
ная цель данно
нута любым и
любое данное
личных реакций
происходят в кл
лированных, ид
изображено на
схематически пр
вращение $A \rightarrow B$

→ A

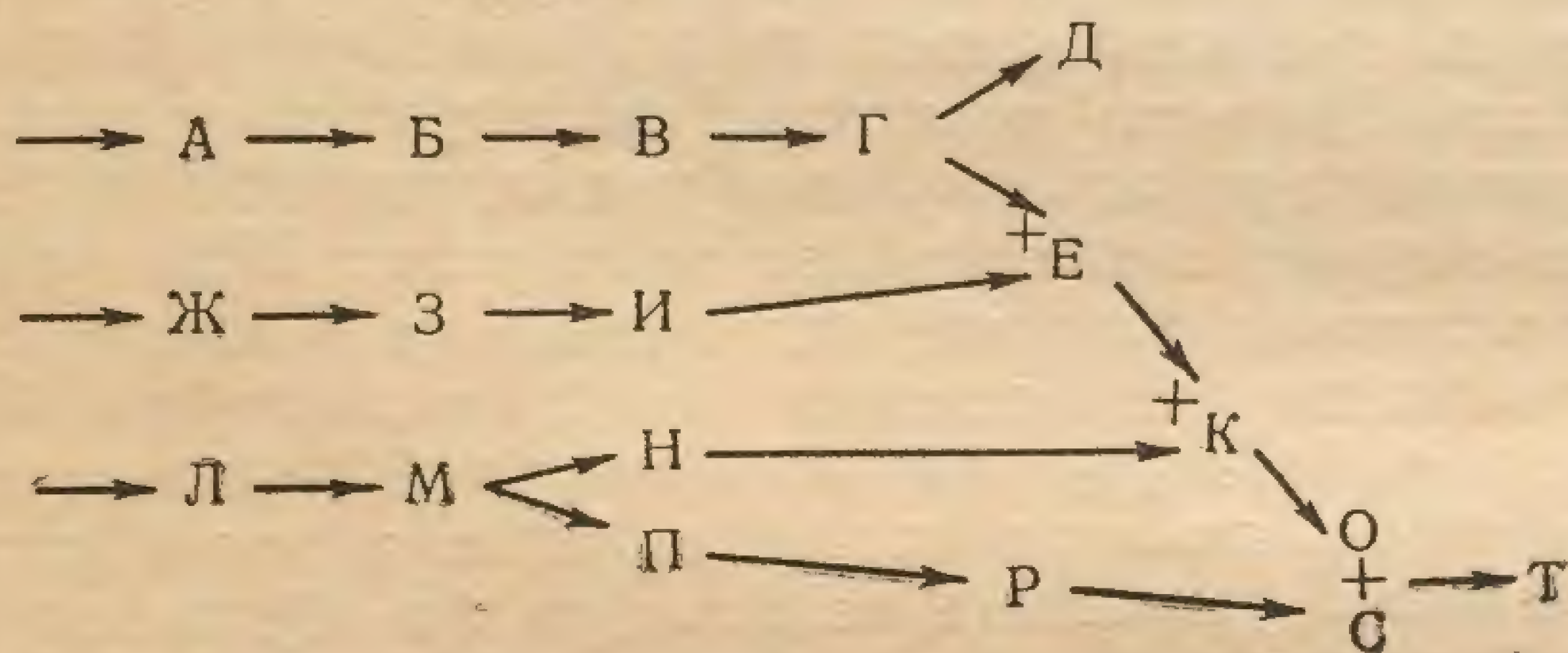
→ Ж

→ Л

Фиг. 38.
предполо

наследственно ко
одной, пусть даж
тация, изменяюща
на каждый белок
Более того, не
деленного веществ
вых людей разны
тер наследования
отличимых друг
говоря, следовало
индивидуумы обн
реакцию на небол
гими легко пере
в какой мере та
циальных услови
различия между
исследование ре
редких) химическ
вание таких биох
помышляли.

«альтернативных путей обмена», которая постулирует, что конечная цель данной биохимической реакции может быть достигнута любым из нескольких различных путей [30]. Кроме того, любое данное вещество может явиться зачинателем ряда различных реакций. Генетически обусловленные реакции, которые происходят в клетке, следует представить себе не как ряд изолированных, идущих в одном направлении реакций, как это изображено на фиг. 36, а как сложную сеть связанных реакций, схематически представленную на фиг. 38. Если, например, превращение $A \rightarrow B$, изображенное на схеме, представляет собой



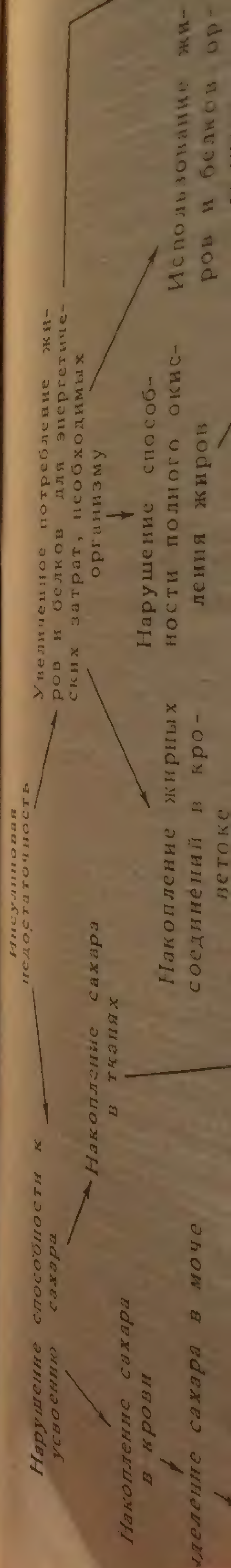
Фиг. 38. Схема взаимосвязей химических реакций, предположительно участвующих в обмене веществ в клетках человека.

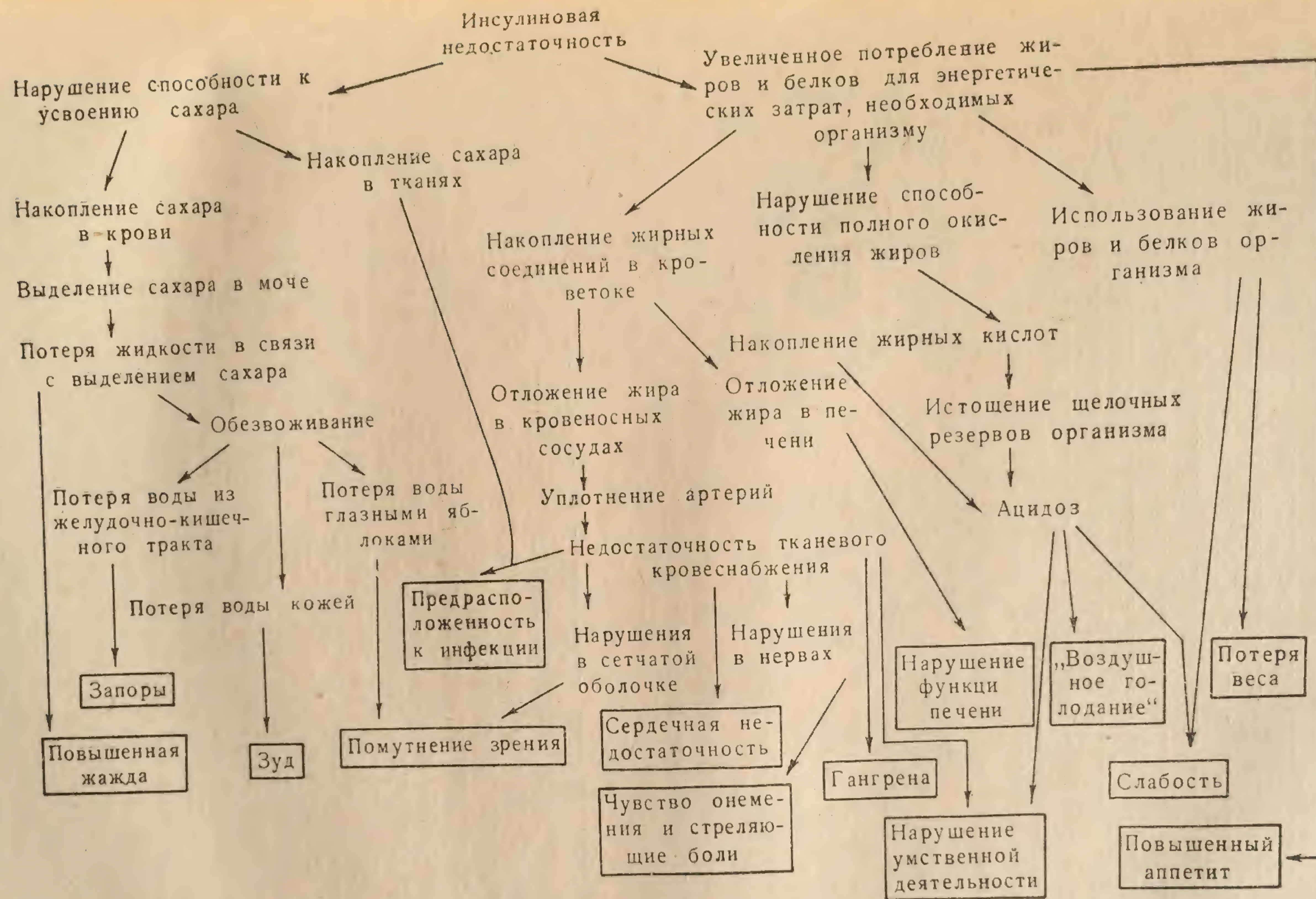
наследственно контролируемую ступень в синтезе какой-либо одной, пусть даже несущественной аминокислоты, то тогда мутация, изменяющая качество или количество B , окажет влияние на каждый белок, в состав которого входит эта аминокислота.

Более того, не следует забывать, что синтез или распад определенного вещества, возможно, осуществляются у явно здоровых людей разными путями. В свете сказанного разный характер наследования в разных семьях заболеваний, клинически не отличимых друг от друга, не только понятен, но его, вообще говоря, следовало ожидать. Хорошо известно, что некоторые индивидуумы обнаруживают сравнительно хорошо выраженную реакцию на небольшие количества таких лекарств, которые другими легко переносятся (идиосинкразия). Возникает вопрос, в какой мере такие реакции, выявляющиеся только при специальных условиях, отражают наследственные биохимические различия между людьми. С другой стороны, систематическое исследование реакций индивидуумов на ряд необычных (или редких) химических веществ может пролить свет на наследование таких биохимических свойств организма, о которых и не помышляли.

7. Сложные последствия мутации единичного гена. До сих пор мы сосредоточили наше внимание на наследственном контроле биохимических реакций, не касаясь имеющих при этом место разветвлений биохимических нарушений, хотя о кое-каких из возможных разветвлений мы в прошлом упоминали. Представляет интерес рассмотреть, каким образом наследственно обусловленное нарушение обмена может привести к далеко идущим физиологическим последствиям для организма. В предыдущем разделе были рассмотрены теоретические обоснования такого модуса действия. Хорошим примером этого является сахарный диабет. Нет сомнения, что это заболевание часто является наследственным, хотя точный ход наследования не всегда ясен. Сущность поражения заключается в неспособности клеток лангергансовых островков поджелудочной железы секретировать инсулин в достаточном количестве. Цепь последствий, или «родословная причин», как назвал ее Грюнеберг [18], пущенная в ход этим недостатком, изображена на фиг. 39 [3]. Хотя на схеме и не развернут весь патогенез заболевания, но она достаточно ясно показывает читателю всю сложность последствий, возникающих в результате недостаточного образования одного гормона. Непосвященному читателю часто кажется, что все симптомы, наблюдающиеся при сахарном диабете, вызваны просто неспособностью организма к сжиганию сахара. Поэтому важно подчеркнуть, что некоторые из наиболее важных симптомов, обнаруживаемых при этом заболевании, обусловлены как раз усилиями организма компенсировать потерю энергии от углеводного обмена за счет обмена белков и жиров. Это и есть в известном смысле то, что имелось в виду, когда речь шла об альтернативных путях обмена. Указанные усилия до определенного момента сопровождаются успехом, но затем потребности организма начинают превышать его возможности и наступают различные серьезные последствия.

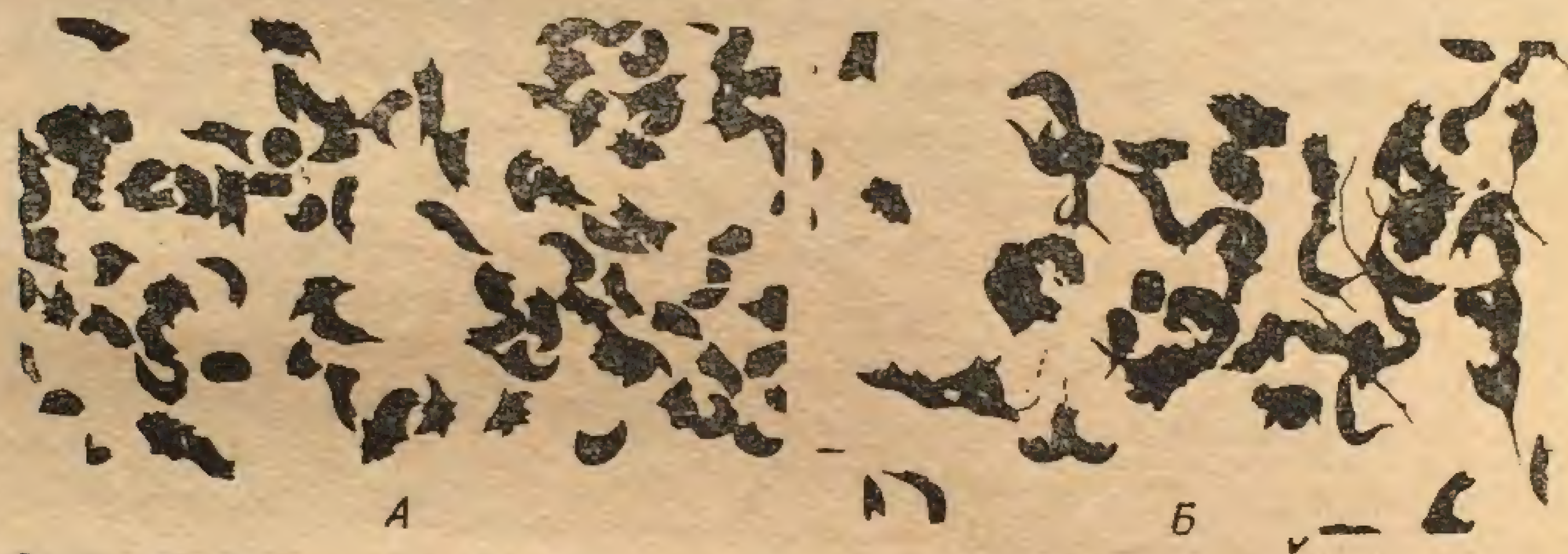
Другой пример далеко идущих последствий при каком-либо простом нарушении можно почерпнуть из области гематологии. Как указывалось в гл. III, п. 4, у некоторых индивидуумов эритроциты в условиях пониженной концентрации кислорода выпускают длинные отростки — явление, известное под названием *серповидноклеточности*. Хотя большинство людей с серповидноклеточностью не испытывают никаких болезненных ощущений или неудобств, однако почти у каждого сорокового из них обнаруживается тяжелая анемия, плохое физическое развитие, боли в суставах, мышцах и животе, иногда параличи и другие патологические явления. Это состояние называется *серповидноклеточной анемией*, или *сиклемией*. Явление серповидноклеточности наследуется, причем носители серповидных клеток гетерозиготны по данному гену, а больные сиклемией —





Ф и г. 39. Некоторые физиологические последствия относительной недостаточности инсулина при сахарном диабете.

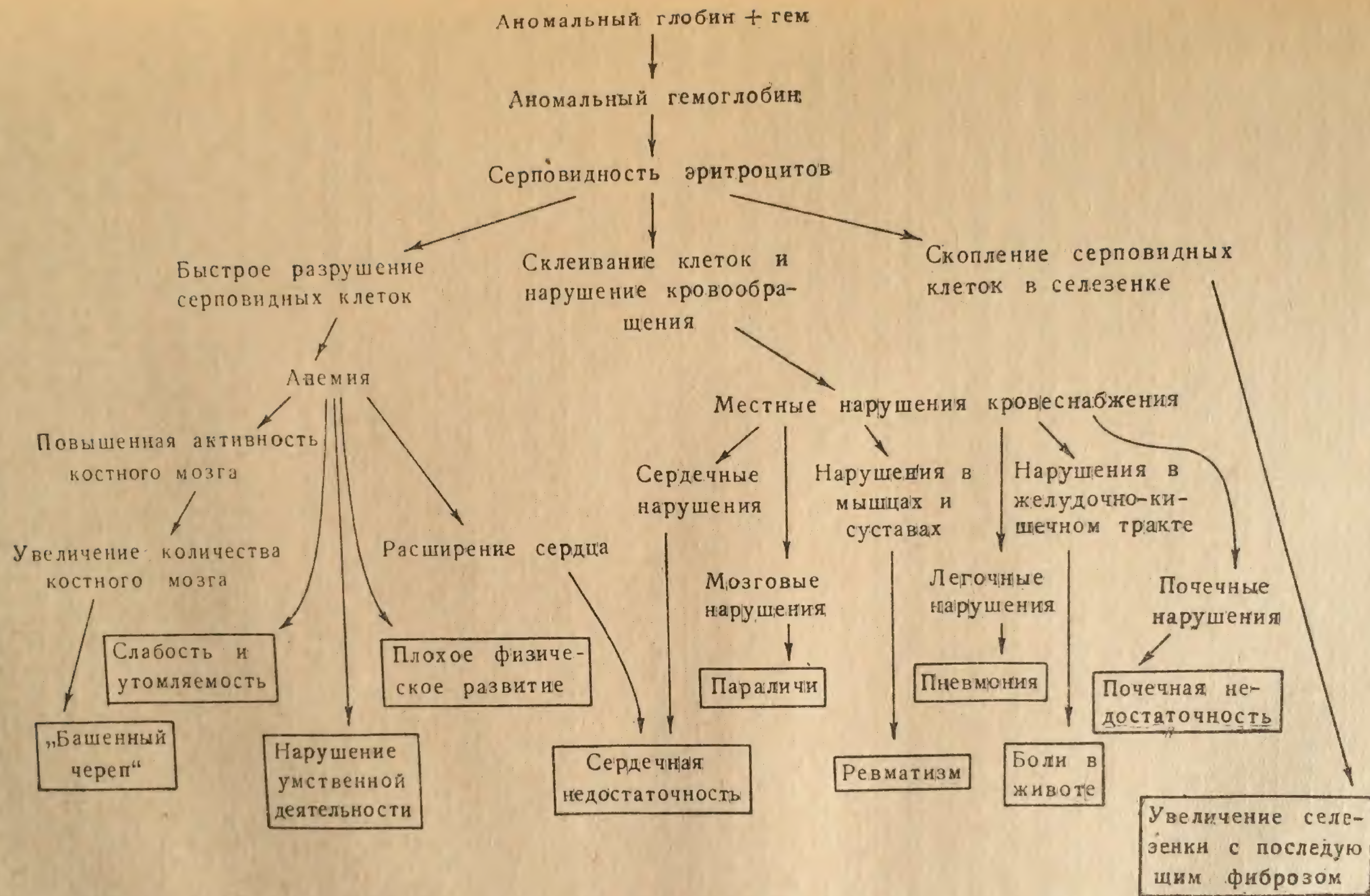
гомозиготны [28]. У людей с серповидноклеточностью этот признак почти никогда не проявляется в обычных для организма условиях. Однако у лиц с сиклемией серповидные клетки содержатся в периферической крови и серповидноклеточность выражена гораздо сильнее. Оба типа серповидноклеточности представлены на фиг. 40. Такие серповидные клетки разрушаются быстрее, чем нормальные, и в то же время обнаруживают тенденцию к скучиванию и к нарушению нормальной циркуляции крови. Результаты этих нарушений изображены на фиг. 41. Как и при диабете, конечные последствия весьма отдалены от начального нарушения.



Фиг. 40. Явление сиклемии у лиц, гетерозиготных (А) и гомозиготных (Б) по данному гену.

Исследования недавних лет, приведенные в обзоре Итано [22], вскрыли важные факты касательно биохимических основ явления серповидноклеточности. При пропускании электрического тока через раствор белков молекулы белка медленно движутся в сторону анода или катода, причем направление движения зависит от рН раствора. Было показано, что в заряженном поле молекулы гемоглобина больных сиклемией имеют иную скорость движения, нежели молекулы гемоглобина здоровых людей, что является указанием на биохимические различия между этими молекулами. Если гемоглобин больного сиклемией расщепить на гем и глобин, то глобин в заряженном поле будет вести себя так же, как и интактный гемоглобин. Истинная природа различий между глобином здорового человека и глобином больного сиклемией в настоящее время еще не ясна. Даже очень точный химический анализ не позволил выявить никаких четких различий в аминокислотном составе обоих глобинов. Было высказано предположение, что глобины отличаются по количеству сульфгидрильных групп. В настоящее время имеется тенденция приписать различие между глобинами скорее разнице в пространственном расположении их основных атомов, чем каким-либо качественным химическим различиям. Изучение нормальных

Аномальный глобин + гем
↓
Аномальный гемоглобин
↓
Серповидность эритроцитов



Фиг. 41. Цепь событий, возникающих в результате наличия ненормального глобина при серповидноклеточной анемии.

и серповидных клеток в фазово-контрастном и электронном микроскопах указывает, что явление серповидноклеточности обязано своим происхождением тенденции молекул гемоглобина, находящихся в «редуцированном» состоянии из-за пониженного напряжения кислорода, собираться в длинные цепи, которые затем располагаются друг подле друга. Эта тенденция проявляется настолько сильно, что цепи аномальных молекул, образовавшись, разрывают оболочку эритроцитов и сбрасывают ее впереди себя. У больных sickle-cell около 80—100% молекул гемоглобина являются именно такими аномальными, в то время как у людей с серповидными клетками аномальные молекулы гемоглобина составляют только 25—45% всех молекул. Очевидно, при более низких концентрациях гемоглобина тенденция к образованию цепей не настолько сильна, чтобы вызвать серьезные последствия. Здесь, таким образом, имеется пример генетической обусловленности столь важной структуры, как белок организма. Это первая четкая демонстрация генетического контроля над белковой структурой, выявлению которой немало способствовало то обстоятельство, что этот белок легко доступен и имеет такой резко выраженный эффект. Все изложенное позволяет заключить, что это открытие как бы расчистило путь для поисков генетической изменчивости в отношении других белков.

8. Вопросы, оставшиеся без ответа. Нет никаких сомнений, что у растений и животных, включая человека, гены обеспечивают регуляцию сложных внутриклеточных биохимических реакций; однако в деталях регуляции остается еще много неясного. Перечислим некоторые неясные вопросы.

1) Каков механизм генетического контроля над биохимическими реакциями?

2) Какую часть генетических эффектов удастся в конечном счете объяснить в плане биохимической изменчивости?

3) При каких условиях биохимический генетический эффект может стать обратимым?

Первый вопрос о механизме генетического контроля над биохимическими реакциями породил много спекуляций. Скорость большинства биологических реакций регулируется ферментами. Например, переваривание пищи в пищеварительном тракте представляет собой цепь последовательных реакций, регулируемых ферментами. Было показано на некоторых примерах, что гены обуславливают количество наличного фермента. Как мы уже видели, диабет обязан своим происхождением недостатку циркулирующего в крови инсулина. Некоторые из производимых клетками ферментов легко поддаются исследованию, потому что они секретируются этими клетками экстра-

целлюлярно
гораздо тр
внутриклеточ
легчить дост
к уменьшени
мента. По эт
клеточным ф
которыми мы
ние, что неко
ными молеку
гласно этой
вании двух м
только одна.
подготовки кл
включена в н
роваться в хр
происходит в
диффундирова
определенную
и попасть в то
шечный тракт
Второй вопр
объяснимых в
шее время м
рассуждений. К
ствующих о с
ческими реакц
ставляется зам
сти такого дей
наследственные
или брахидакт
скими различ
и так, но имею
широкое обобщ
во всех тех слу
гнуть тщатель
гена, он оказы
не известно ни
действовать ни
Перейдем к
обусловленных
это определить
некоторых гено
вичной реакции
гергансовы ос
могут ос

целлюлярно в больших количествах. Другие ферменты изучать гораздо труднее, поскольку они по своей природе являются внутриклеточными, и процедура разрушения клетки, чтобы облегчить доступ к ферменту в целях его исследования, ведет к уменьшению количества, а возможно, и природы самого фермента. По этой причине изучение связи между геном и внутриклеточным ферментом протекает медленно. Но те сведения, которыми мы уже располагаем, позволяют сделать предположение, что некоторые гены являются в действительности единичными молекулами ферментов или их предшественников. Согласно этой гипотезе, воспроизведение генов состоит в образовании двух молекул фермента там, где раньше существовала только одна. Если это воспроизведение происходит в момент подготовки клетки к делению, то «новая» молекула может быть включена в непрерывную структуру, которой суждено сформироваться в хромосому. Однако если эта репродукция молекул происходит в период интерфазы, то «новая» молекула может диффундировать в цитоплазму и катализировать какую-нибудь определенную реакцию; молекула может и вовсе уйти из клетки и попасть в ток крови в качестве гормона или в желудочно-кишечный тракт в качестве фермента.

Второй вопрос — о доле генетических эффектов, полностью объяснимых в плане биохимической изменчивости, — в настоящее время может быть только предметом спекулятивных рассуждений. Непрерывно растет количество данных, свидетельствующих о существовании генетического контроля над биохимическими реакциями, и при данном уровне наших знаний представляется заманчивым высказать уверенность в универсальности такого действия генов. Согласно этой точке зрения, такие наследственные морфологические аномалии, как полидактилия или брахидактилия, в конечном счете обусловлены биохимическими различиями между индивидуумами. Возможно, что это и так, но имеющиеся данные все же не позволяют сделать такое широкое обобщение. С другой стороны, следует признать, что во всех тех случаях, когда представлялась возможность подвергнуть тщательному исследованию полный конечный эффект гена, он оказывался биохимическим, и в настоящее время нам не известно никакого другого пути, по которому гены могут действовать и действуют.

Перейдем к третьему вопросу — к обратимости генетически обусловленных биохимических эффектов. Самое трудное здесь — это определить места действия гена. Патологические эффекты некоторых генов проявляются в местах, далеких от места первичной реакции. Так, при наследственном диабете, когда лангергансовы островки не функционируют в должной мере и не могут осуществлять свойственных им эндокринных функций,

последствия этого ощущаются многими тканями. При подагре нарушение обмена мочевой кислоты ведет к избытку этого вещества в кровотоке, последствием чего является отложение уратов в различных частях организма. При пернициозной анемии первичное наследственное поражение затрагивает слизистую желудка, в результате чего утрачивается способность к поглощению вещества, необходимого для образования эритроцитов в костном мозгу. Во всех указанных случаях благодаря дальности расстояния от места первичного воздействия до места выявления конечного эффекта у врача имеется возможность вмешаться и полностью или частично повернуть назад обычные последствия генетического дефекта. Если, однако, последствия генетического дефекта носят исключительно внутриклеточный характер и сказываются на клетке, в которой отсутствует та или иная определенная реакция, то тогда возможности обратить эффект весьма ограничены. Каждая живая клетка окружена клеточной мембраной, контролирующей поступление в клетку и выделение ею различных веществ. Если эта мембрана пропустит в клетку вещество, нормально образующееся в клетке, тогда путем соответствующей заместительной терапии обычные последствия биохимического дефекта могут стать обратимыми. В противном же случае заместительная терапия лишена смысла. Не следует забывать, однако, что деятельность клеточной мембраны также поддается влиянию. Поэтому мы не должны складывать оружия в отношении непосредственно «внутриклеточных генетических эффектов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Albritton E. C. (ed.), Standard values in blood, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1952.
2. Althausen T. L., Doig R. K., Weiden S., Motteram R., Turner C. N., Moore A., Hemochromatosis: investigation of 23 cases, with special reference to etiology, nutrition, iron metabolism, and studies of hepatic and pancreatic function, Arch. Int. Med., 88, 553—570 (1951).
3. Anderson C. E., The relation of some recent biochemical investigations to diseases of intermediary metabolism, North Carolina M. J., 13, 189—196 (1952).
4. Beadle G. W., Biochemical genetics, Chem. Rev., 37, 15—96 (1945a).
5. Beadle G. W., The genetic control of biochemical reactions, Harvey Lect., ser. 40, pp. 179—194 (1945).
6. Beadle G. W., Genes and the chemistry of the organism, Am. Scientist, 34, 31—53 (1946).
7. Beadle G. W., Genes and biological enigmas, Science in Progress, 6th ser., pp. 184—249 (1949).

8. Blatherwick N. R., T. 1933 (1934).
9. Bonner D. M., Gene-
Symp. Quant. Biol.
10. Brick I. B., The clin-
247, 635—644 (1951).
11. Cori G. T., Cori C. F.,
disease, J. Biol. Chem.
12. Crowe F. W., Schull
Folia hered. et path.
13. Dent C. E., Harris H.
(1951).
14. Fölling A., Über Au-
als Stoffwechsela-
physiol. Chem., 22
15. Garrod A. E., The Cro-
2, 1—7, 73—79, 142
16. Garrod A. E., Inborn
Hodder & Stoughton
17. Granick S., Iron met-
Med., 25, 403—428
18. Grüneberg H., Anima-
Inc., 1947.
19. Harris H., An introduc-
tory Memoirs»,
1953.
20. Harris H., Warren F.
patients with cystin-
18, 125—171 (1953)
21. Horowitz N. H., Bioch-
(1950).
22. Iano H. A., Human
with particular re-
pigmentosa, Quart.
23. Jackson W. P. U., Lin-
944—963 (1947).
24. Jervis G. A., Phenyl-
30, 91—126 (1950).
25. Lerner A. B., Fitzpatr-
26. Marble A., Bailey C. C.
metabolism of tyros-
27. Medes G., A new erro-
28. Neel J. V., The inheri-
29. Peterson R. E., Et-
chromatosis

8. Blatherwick N. R., Tyrosinosis: a search for additional cases, *J.A.M.A.*, 103, 1933 (1934).
9. Bonner D. M., Gene-enzyme relationships in *Neurospora*, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 16, 143—157 (1952).
10. Brick I. B., The clinical significance of aminoaciduria, *New England J. Med.*, 247, 635—644 (1952).
11. Cori G. T., Cori C. F., Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease, *J. Biol. Chem.*, 199 (Part 2), 661—667 (1952).
12. Crowe F. W., Schull W. J., Phenylketonuria: studies in pigment formation, *Folia hered. et path.*, 1, 259—268 (1952).
13. Dent C. E., Harris H., The genetics of «cystinuria», *Ann. Eugenics*, 16, 60—87 (1951).
14. Fölling A., Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffweckselanomalie in Verbindung mit Imbezillität, *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 227, 169—176 (1934).
15. Garrod A. E., The Croonian Lectures on inborn errors of metabolism, *Lancet*, 2, 1—7, 73—79, 142—148, 214—220 (1908).
16. Garrod A. E., Inborn errors of metabolism, 2d ed., London, H. Frowde and Hodder & Stoughton, 1923.
17. Granick S., Iron metabolism and hemochromatosis, *Bull. New York Acad. Med.*, 25, 403—428 (1949).
18. Grüneberg H., Animal genetics and medicine, New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1947.
19. Harris H., An introduction to human biochemical genetics. («Eugenics Laboratory Memoirs», Vol. XXXVII), London, Cambridge University Press, 1953.
20. Harris H., Warren F. L., Quantitative studies on the urinary cystine in patients with cystine stone formation and in their relatives, *Ann. Eugenics*, 18, 125—171 (1953).
21. Horowitz N. H., Biochemical genetics of *Neurospora*, *Adv. Genetics*, 3, 33—71 (1950).
22. Itano H. A., Human hemoglobin, *Science*, 117, 89—94 (1953).
23. Jackson W. P. U., Linder G. C., Innate functional defects of renal tubules, with particular reference to Fanconi syndrome: cases with retinitis pigmentosa, *Quart. J. Med.*, 22, 133—156 (1953).
24. Jervis G. A., Phenylpyruvic oligophrenia, *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 38, 944—963 (1947).
25. Lerner A. B., Fitzpatrick T., Biochemistry of melanin formation, *Phys. Rev.*, 30, 91—126 (1950).
26. Marble A., Bailey C. C., Hemochromatosis, *Am. J. Med.*, 11, 590—599 (1951).
27. Medes G., A new error of tyrosine metabolism, tyrosinosis; the intermediary metabolism of tyrosine and phenylalanine, *Biochem. J.*, 26, 917—940 (1932).
28. Neel J. V., The inheritance of the sickling phenomenon, with particular reference to sickle cell disease, *Blood*, 6, 389—412 (1951).
29. Peterson R. E., Ettinger R. H., Radioactive iron absorption in siderosis (hemochromatosis) of liver, *Am. J. Med.*, 15, 518—524 (1953).

30. Potter V. R., Heidelberger C., Alternative metabolic pathways, *Phys. Rev.*, 30, 487—512 (1950).
31. Rapoport M., Inborn errors of metabolism. См. Nelson W. E. (ed.), *Textbook of pediatrics*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1950.
32. Stein W. H., Excretion of amino acids in cystinuria, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 78, 705—708 (1951).
33. Sutton H. E., Vandenberg S. G., Studies on the variability of human urinary excretion patterns, *Human Biol.*, 25, 318—332 (1953).
34. Taggart J. V., Bonner D. M., Goldston M., Mason H. M., Pines K. L., Heath F. K., Inborn errors of metabolism, *Am. J. Med.*, 8, 90—105 (1950).
35. Tatum E. L., Induced biochemical mutations in bacteria, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 11, 278—284 (1946).
36. Tatum E. L., Amino acid metabolism in mutant strains of microorganisms, *Federation Proc.*, 8, 511—517 (1949).
37. Uzman L. L., Hood B., The familial nature of the amino-aciduria of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration), *Am. J. M. Sc.*, 223, 392—400 (1952).
38. Williams R. J., et al., Individual metabolic patterns and human disease: an exploratory study utilizing predominantly paper chromatographic methods. («University of Texas Publications», No. 5109.) Austin.
39. Wright S., The physiology of the gene, *Phys. Rev.*, 21, 487—527 (1941).

Изучение
от правильности
многим причи
популяции по
эксперименти
ствия исследо
ходится имети
генетика-эксп
Из такого мат
выводов, если
результатам и
ключенную в
этом приходи
первых, необх
один или бол
тельно зависи
сто желательн
некоторую вел
тистикой, и ко
известной нам
характеристик
риваемые данн
параметров».
Во-вторых,
общая гипотез
Иными словам
определить, я
нами значение
в свете данног
чается «провер
ние между оце
потез в значит
ских проблема
Оценка ген
гипотез прет
нетике

ГЛАВА XIII

Оценка генетических параметров и проверка генетических гипотез

Изучение наследственности человека существенно зависит от правильного статистического подхода. Это происходит по многим причинам, но прежде всего потому, что человеческие популяции по самому существу своему не могут подвергаться экспериментированию, т. е. не могут служить объектом воздействия исследователя. Вследствие этого в генетике человека приходится иметь дело с такими данными, которые, с точки зрения генетика-экспериментатора, оставляют желать много лучшего. Из такого материала по большей части нельзя сделать разумных выводов, если его не удастся свести к нескольким численным результатам или фактам, суммирующим всю информацию, заключенную в данном материале. В большинстве случаев при этом приходится сталкиваться с проблемами двух родов. Во-первых, необходимо оценить на основании совокупности данных один или большее число параметров, от которых предположительно зависит наблюдаемый ряд событий. Иными словами, часто желательно иметь возможность вычислить из ряда данных некоторую величину, которую мы называем *оценкой*, или *статистикой*, и которую можно принять за численное значение неизвестной нам величины, именуемой *параметром* и являющейся характеристикой той популяции, для которой получены рассматриваемые данные. В этом и заключается «оценка генетических параметров».

Во-вторых, требуется установить, в какой мере некоторая общая гипотеза согласуется с данным рядом наблюдений. Иными словами, проблема второго рода состоит в том, чтобы определить, является ли известное нам или предполагаемое нами значение некоторого генетического параметра приемлемым в свете данного конкретного ряда наблюдений. В этом заключается «проверка генетических гипотез». Подобное разграничение между оценкой генетических параметров и проверкой гипотез в значительной степени условно, поскольку в практических проблемах одно часто служит предпосылкой другого.

Оценка генетических параметров и проверка генетических гипотез представляют собой, в сущности, лишь применение в генетике гораздо более общих статистических теорий оценок и

критериев значимости. В развитии этих теорий большая роль принадлежит Р. Фишеру, работы которого мы широко используем в нижеследующих разделах. В настоящей главе мы ставим себе целью коротко изложить общие проблемы оценки параметров и критерии значимости в той мере, в какой они необходимы при изучении наследственности человека, ограничиваясь при этом теми параметрами, с оценкой которых чаще всего приходится встречаться. Мы не будем также приводить выводы применяемых общих формул.

1. Общая задача оценки генетических параметров. Чаще всего в антропогенетике встречаются следующие задачи оценки параметров: 1) оценка частоты гена или генов в популяции; 2) оценка относительной численности особей с данным признаком при данном типе браков; 3) оценка частоты, с которой происходит рекомбинация сцепленных генов. Хотя генетические параметры, подлежащие оценке в каждом из этих примеров, различны, проблема во всех случаях в сущности одинакова, а именно: нам дано или мы предполагаем, что популяция распределена по какому-то закону и мы могли бы полностью установить этот закон, если бы знали значения некоторого параметра (или параметров). В нашем распоряжении имеется ряд наблюдений — выборка и на основании этой выборки требуется вычислить некоторую величину, которую можно принять за истинное значение этого неизвестного параметра.

Предположим, что мы хотим оценить частоту гена a из пары аллелей A и a при отсутствии доминантности. Мы различаем три события — фенотипы AA , Aa и aa — и предполагаем, что эти фенотипы распределены, согласно закону Харди — Вейнберга, т. е. тринomialно. Согласно предположению, частоты этих трех фенотипов будут равны $p^2(AA)$, $2pq(Aa)$ и $q^2(aa)$; данная популяция была бы полностью описана, если бы нам были известны значения p и q , где p — частота гена A , а $q = 1 - p$ — частота гена a . Допустим далее, что в случайной выборке из N особей мы наблюдали бы n_{AA} особей типа AA , n_{Aa} — типа Aa и n_{aa} — типа aa . Задача оценки состоит в том, чтобы определить величины q (или p) из наблюдаемых частот AA , Aa и aa . В этом частном случае можно построить несколько различных оценок q . Ограничиваясь двумя, мы можем оценить q одним из следующих способов: 1) так как ожидаемое число особей aa равно Nq^2 , то мы можем в качестве оценки для q^2 принять ту долю, которую составляют особи aa , и, следовательно, в качестве оценки q принять квадратный корень из этой доли, т. е. $\sqrt{n_{aa}/N}$; 2) у N наблюдаемых особей общее число генов в рассматриваемом локусе равно $2N$. Известно, что среди

этих $2N$ генов
по фенотипам
мулы $(n_{AA} + 2n_{Aa} + n_{aa})$
ленно одинаков
ведение квадрат
зигот будет равн
случилось бы,
равновесия, но
дят, вообще гов
том же исходно
Поэтому важно
предпочтение. Д
задачу оценки.

Прежде всего
выборки. Однак
шенно не адекват
выборки, неизбе
личину параметр
ным способом оп
дование всей по
нимо и невозмож
к тому, чтобы п
увеличении объе
что следует пони

Первое и мин
шей оценке, состо
вании изучения в
жен быть равен и
ствительно долж
Это требование на
of consistency).
удовлетворять вс
ретического рас
оценки q в наш
оценками. Но та
ленно тождествен
бавочный критери
ную оценку, если

Второе, если
касается ее досто
воспроизводит ве
из возможных ве
является та, кото
персией. Это
наименование кр
14 Зак. 3229

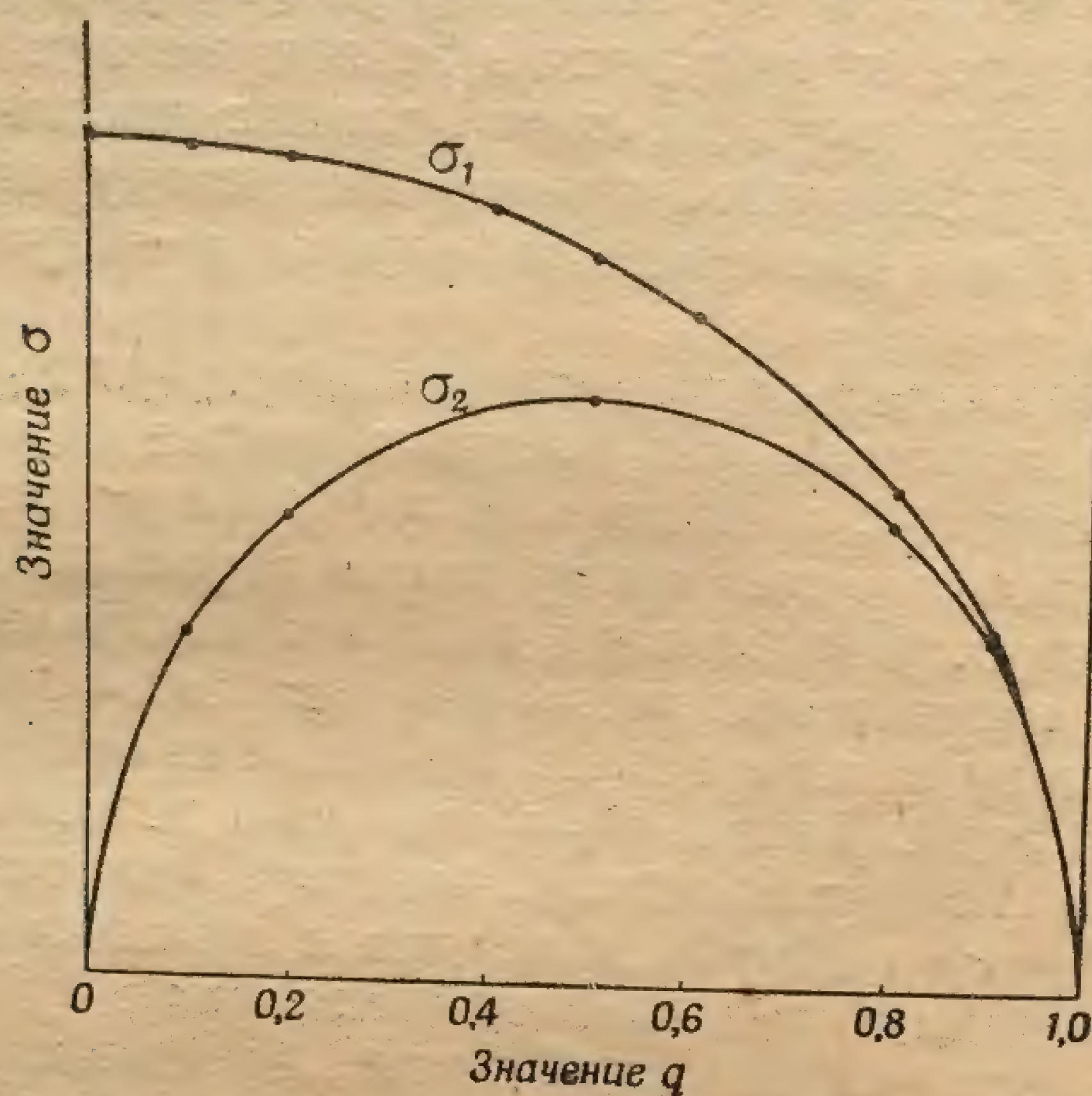
этих $2N$ генов имеются гены a в количестве $(n_{Aa} + 2n_{aa})$, судя по фенотипам особей. Поэтому оценку q мы получим из формулы $(n_{Aa} + 2n_{aa})/2N$. Оба эти метода оценки q дадут численно одинаковые результаты только в том случае, если произведение квадратных корней из численностей обоих классов гомозигот будет равно половине численности класса гетерозигот. Это случилось бы, если бы популяция находилась в состоянии равновесия, но неизбежные ошибки при взятии выборок приводят, вообще говоря, к тому, что оба эти метода при одном и том же исходном материале дают разные числовые значения. Поэтому важно установить, какому же методу следует отдать предпочтение. Для этого нам надо глубже вникнуть в основную задачу оценки.

Прежде всего отметим, что оценки получаются на основании выборок. Однако отдельная выборка может оказаться совершенно не адекватной, и оценка, полученная на основании этой выборки, неизбежно будет очень плохо отражать истинную величину параметра. Отсюда следует, что единственным безупречным способом определения величины параметра является исследование всей популяции в целом. Но это, как правило, невыполнимо и невозможно. Таким образом, наши пожелания сводятся к тому, чтобы получить метод, который при неограниченном увеличении объема выборки приводит к хорошим оценкам. Но что следует понимать под «хорошей оценкой»?

Первое и минимальное требование, предъявляемое к хорошей оценке, состоит в том, что, если мы производим ее на основании изучения всей популяции, то полученный результат должен быть равен истинной величине параметра, т. е. оценка действительно должна оценивать величину искомого параметра. Это требование называется «состоятельностью» оценки (criterion of consistency). Можно считать, что этому требованию будут удовлетворять все оценки, которые логически выведены из теоретического распределения классов в популяции. Так, обе оценки q в нашем примере представляются состоятельными оценками. Но так как эти оценки не являются непременно численно тождественными, то ясно, что требуется еще какой-то добавочный критерий, который позволяет выбрать наиболее удачную оценку, если имеется более чем одна состоятельная оценка.

Второе требование, предъявляемое к хорошей оценке, касается ее достоверности, т. е. той точности, с которой она воспроизводит величину параметра. Очевидно, что наилучшим из возможных приближений или наиболее точной оценкой является та, которая связана с наименьшей ошибкой или дисперсией. Это требование наименьшей дисперсии получило наименование *критерия эффективности*. Можно показать, что

в огромном большинстве случаев так называемый *метод максимального правдоподобия* позволяет давать оценки, обладающие такими же или еще меньшими дисперсиями, чем оценки, произведенные каким-либо иным методом. Для иллюстрации исключений из этого правила мы отсылаем читателя к работе Холдэна и Смита [16]. В приведенном ранее примере квадратичские ошибки двух оценок были равны соответственно $\sqrt{(1 - q^2)/4N}$ и $\sqrt{q(1 - q)/2N}$; последняя меньше первой, как



Фиг. 42. Сравнение величин стандартных ошибок, касающихся двух различных состоятельных оценок для случая одной пары аллелей при отсутствии доминантности.

это показано графически на фиг. 42. Как мы увидим ниже, последняя оценка сделана по методу максимального правдоподобия и представляет собой наиболее эффективную оценку q . В дальнейшем мы условимся обозначать эффективную оценку звездочкой (*), а неэффективную — апострофом (').

Эффективность можно представить себе еще и следующим образом: если мы производим выборку с целью оценить какой-либо параметр, то можно считать, что каждое последующее наблюдение дает некоторую определенную информацию относительно этого параметра. Далее, мы можем представить себе, что данный метод оценки использует или всю эту информацию или только некоторую ее часть. Интуитивно мы знаем, что точность оценки возрастает по мере увеличения количества используемой ею информации; можно показать, что это действительно так. Поскольку наиболее точные оценки, если характеризовать их по дисперсии, даются методом максимального

правдоподобия
мации, даваем
определенного
той оценки, к
ного правдоп
использованной
личеству инфо
ная по методу
охарактеризова
различных спосо

2. Метод м
встречающиеся
произвести оце
в предположен
представляют
связанных меж
вводить в оценк
тели интенсивн
видно, что исче
случая мы не
двух вопросах:
ния и 2) на оце
динга. Чтобы п
примем, что пр
полнены (ср. гл

Как уже бы
оценки — это т
подобия». Разр
щих оценкам, п
шеру [8, 9]. В п
ных соображени
шей оценкой
с наибольшей
с наблюдаемым
по методу макс
требуемыми сво
Вкратце мет
дующем: предп
делением, зави
с помощью сим
х-ов извлекается
подобие — назо
равно

$$L = f(x_1)$$

правдоподобия, удобно определить общее количество информации, даваемой данной выборкой в отношении какого-либо определенного параметра, как величину, обратную дисперсии той оценки, которая получается с помощью метода максимального правдоподобия. Отношение количества информации, использованной при какой-либо определенной оценке, к тому количеству информации, которое доставляет оценка, произведенная по методу наибольшего правдоподобия, позволяет численно охарактеризовать сравнительные эффективности нескольких различных способов оценки.

2. Метод максимального правдоподобия. Наиболее часто встречающиеся генетические проблемы, в которых требуется произвести оценку, бывают двух родов: 1) оценка частоты гена в предположении различных видов наследования, когда данные представляют собой совокупность взятых наудачу и ничем не связанных между собой особей; 2) случаи, когда мы вынуждены вводить в оценку добавочные параметры, как, например, показатели интенсивности инбридинга, отбора или мутирования. Очевидно, что исчерпывающе разобрать один, а тем более оба эти случая мы не можем. Поэтому мы сосредоточим внимание на двух вопросах: 1) на сравнительно простых случаях наследования и 2) на оценке частоты генов, когда известна степень инбридинга. Чтобы получить оценки в этих различных условиях, мы примем, что предпосылки для закона Харди — Вейнберга выполнены (ср. гл. XII, п. 8).

Как уже было указано, наиболее удовлетворительный метод оценки — это так называемый «метод максимального правдоподобия». Разработка этого метода и описание свойств, присущих оценкам, полученным с его помощью, принадлежат Р. Фишеру [8, 9]. В пользу этого метода можно выставить два основных соображения: 1) интуитивное убеждение в том, что наилучшей оценкой параметра является то его значение, которое с наибольшей вероятностью (правдоподобием) согласуется с наблюдаемым рядом событий, и — что еще важнее — 2) оценки по методу максимального правдоподобия почти всегда обладают требуемыми свойствами состоятельности и эффективности.

Вкратце метод максимального правдоподобия состоит в следующем: предположим, что x — случайная переменная с распределением, зависящим только от q . Мы можем это выразить с помощью символа $f(x; q)$. Если допустить, что из популяции с помощью символа $f(x; q)$ извлекается случайная выборка численностью n , то *правдоподобие* — назовем его L — извлечения такой выборки будет равно

$$L = f(x_1; q) f(x_2; q) \dots f(x_n; q) = \prod_{i=1}^n f(x_i; q). \quad (\text{XIII.2.1})$$

Эта вероятность, которая функционально зависит лишь от q , называется *функцией правдоподобия*. Согласно же принципу максимального правдоподобия, лучшая оценка q дается вещественным положительным корнем, если таковой существует, полученным при решении уравнения

$$\frac{dL}{dq} = 0, \quad (\text{XIII.2.2})$$

или, так как L должно быть положительным или по меньшей мере не отрицательным, то оценка q может быть получена путем решения уравнения

$$\frac{d(\lg L)}{dq} = 0. \quad (\text{XIII.2.3})$$

Последняя форма уравнения, вообще говоря, наиболее удобна для решения.

Дисперсию этой оценки можно получить, приравняв математическое ожидание второй производной функции правдоподобия величине $-1/\sigma^2$, т. е.

$$\sigma^2 = -E\left(\frac{d^2L}{dq^2}\right)^{-1}, \quad \text{или} \quad -E\left(\frac{d^2 \lg L}{dq^2}\right)^{-1}, \quad (\text{XIII.2.4})$$

где E — общий символ «математического ожидания». Можно также вычислить дисперсию с помощью следующей формулы:

$$\sigma^2 = \left\{ \sum_i \left[\frac{1}{e_i} \left(\frac{de_i}{dq} \right)^2 \right] \right\}^{-1}, \quad (\text{XIII.2.5})$$

где e_i — математическое ожидание числа особей в i -м классе. В терминах информации общее количество информации по отношению к q , I_{qq} , определяется как

$$I_{qq} = -E\left[\frac{d^2(\lg L)}{dq^2}\right] = \sum_i \left[\frac{1}{e_i} \left(\frac{de_i}{dq} \right)^2 \right].$$

3. Оценка частот генов. В качестве иллюстрации рассмотрим две различные задачи на получение оценок и их решение при помощи метода максимального правдоподобия. Эти задачи приводят к оценке одного или двух параметров в какой-либо выборке. В каждом случае теория непосредственно применяется к дискретным распределениям, подобным тем, какие получаются при распределении фенотипов по отношению к какому-либо скачкообразно изменяющемуся признаку.

Случай одного параметра. В случае одного параметра мы утверждаем, что популяция может быть полностью охарактеризована, если известно числовое значение одного параметра. Так обстоит дело при рассмотрении генетических гипотез, касаю-

щихся только о
личных типа ге
аллелей, а име
кую же пару
с полом пару б
ностью.

а) Два а у
доминантно
поставленной в
дящего в пару
Дано всего N на

n_{Aa} — фенотип A
осуществляется
чить в точности

дается тем член
тором показател
пени у $2pq - n_{Aa}$

$L =$

Если мы возьме

$\lg L =$

где $k = N!/n_{AA}!$
взяв производну
дифференцируем

$\frac{d(\lg L)}{dq}$

Тогда для q мы

или же, если дис

Оценки p и q
следовательно, ч
вина частоты ге
ные оценки в э
генов.

Мы определя
(XIII.3.2), зам

щихся только одной пары аллелей. Мы рассмотрим четыре различных типа генетических гипотез, имеющих в виду одну пару аллелей, а именно аутосомную пару без доминантности и такую же пару с наличием доминантности, а затем сцепленную с полом пару без доминантности и такую же пару с доминантностью.

а) Два аутосомных аллеля при отсутствии доминантности. В качестве примера вернемся к задаче, поставленной в п. 1, а именно к оценке частоты q гена a , входящего в пару аллелей A и a , в которой нет доминантности. Дано всего N наблюдений, из которых n_{AA} имеют фенотип AA , n_{Aa} — фенотип Aa и n_{aa} — фенотип aa . Если мы примем, что осуществляется закон Харди — Вейнберга, то вероятность получить в точности n_{AA} , n_{Aa} и n_{aa} особей различных фенотипов дается тем членом разложения тринома $(p^2 + 2pq + q^2)^N$, в котором показателем степени у p^2 является n_{AA} , показателем степени у $2pq$ — n_{Aa} , а у q^2 — n_{aa} , т. е.

$$L = \frac{N!}{n_{AA}! n_{Aa}! n_{aa}!} (p^2)^{n_{AA}} (2pq)^{n_{Aa}} (q^2)^{n_{aa}}. \quad (\text{XIII.3.1})$$

Если мы возьмем логарифмы обеих частей равенства, то

$$\lg L = \lg k + n_{AA} \lg p^2 + n_{Aa} \lg 2pq + n_{aa} \lg q^2,$$

где $k = N! / n_{AA}! n_{Aa}! n_{aa}!$. Можно сделать $\lg L$ максимальным, взяв производную по q и приравняв ее нулю. Если мы продифференцируем по q , помня, что $p = 1 - q$, то

$$\frac{d(\lg L)}{dq} = \frac{(2n_{aa} + n_{Aa})}{q} - \frac{(2n_{AA} + n_{Aa})}{1 - q} = 0. \quad (\text{XIII.3.2})$$

Тогда для q мы получим оценку

$$q^* = \frac{n_{Aa} + 2n_{aa}}{2N}; \quad (\text{XIII.3.3})$$

или же, если дифференцировать по p , то получили бы

$$p^* = \frac{2n_{AA} + n_{Aa}}{2N}. \quad (\text{XIII.3.4})$$

Оценки p и q по методу наибольшего правдоподобия равны, следовательно, частоте соответственных гомозигот плюс половина частоты гетерозигот. Словом, максимально правдоподобные оценки в этом смысле эквивалентны простому подсчету генов.

Мы определяем дисперсию q^* , дифференцируя уравнение (XIII.3.2), заменяя наблюдаемые значения различных классов

их математическими ожиданиями и приравнявая полученный результат величине $-1/\sigma^2$; таким образом

$$\frac{d^2(\lg L)}{dq^2} = - \left\{ \frac{2n_{AA} + n_{Aa}}{(1-q)^2} + \frac{n_{Aa} + 2n_{aa}}{q^2} \right\}.$$

Математические ожидания AA , Aa и aa равны соответственно Np^2 , $2Npq$ и Nq^2 . Если мы заменим n_{AA} через Np^2 , n_{Aa} — через $2Npq$ и n_{aa} — через Nq^2 , то найдем

$$\frac{d^2(\lg L)}{dq^2} = - \frac{2N}{q(1-q)}.$$

Следовательно,

$$\sigma_{q^*}^2 = \frac{q(1-q)}{2N}. \quad (\text{XIII.3.5})$$

В табл. 31 даны частоты групп крови MN, полученные для 181 американского негра [17].

Таблица 31

Антигены для групп крови MN у 181 американского негра [17]

	MM	MN	NN	Итого
Число лиц	50	86	45	181
Относительное число	0,2762	0,4751	0,2486	0,9999

Применяя метод максимального правдоподобия, получим $p^* = 0,5138$ и $q^* = 0,4862$, а квадратическая ошибка q^* равна 0,0263.

б) Два аутосомных аллеля при наличии доминантности. Условия этой задачи отличаются от условий предшествующей тем, что здесь различаются только два рода фенотипов. Вследствие этого функция правдоподобия имеет вид

$$L = \frac{N!}{n_{D-}! n_{dd}!} (p^2 + 2pq)^{n_{D-}} (q^2)^{n_{dd}}, \quad (\text{XIII.3.6})$$

где n_{D-} — число особей $D-$ и n_{dd} — число особей dd , установленные наблюдением над выборкой из N единиц; p и q — частоты соответственно доминантного и рецессивного генов.

Мы найдем, что

$$q^* = \sqrt{\frac{n_{dd}}{n_{D-} + n_{dd}}} = \sqrt{\frac{n_{dd}}{N}} \quad (\text{XIII.3.7})$$

и

$$\sigma_{q^*}^2 = \frac{(1 - q^2)}{4N}. \quad (\text{XIII.3.8})$$

Таким образом, чтобы получить эффективную оценку рецессивного гена, необходимо лишь взять квадратный корень из доли особей dd в выборке.

в) Сцепленные с полом аллели. Каждый из рассмотренных выше аллелей, т. е. как при наличии доминантности, так и без нее, могут быть сцеплены с полом. В этих случаях, поскольку мужчина имеет X- и Y-хромосомы, задача оценки несколько изменяется. Обычно в случайных выборках представлены оба пола. В первую очередь мы рассмотрим случай сцепленных с полом аллелей при отсутствии доминантности. При таком положении вещей у женщин можно различать три фенотипа, а у мужчин — лишь два. Если p — частота какого-либо гена A и q — частота его аллеля a , тогда частоты фенотипов у обоих полов даются равенствами

$$p^2(AA) + 2pq(Aa) + q^2(aa) = 1 \quad (\text{у женщин}),$$

$$p(AY) + q(aY) = 1 \quad (\text{у мужчин}).$$

Допустим, что мы имеем выборку из N_f женщин и N_m мужчин, так что $N = N_f + N_m$, и что среди женщин мы зарегистрировали n_{AA} лиц типа AA , n_{Aa} — типа Aa и n_{aa} — типа aa , а среди мужчин n_{AY} лиц типа AY и n_{aY} — типа aY . Вероятность получить такое распределение мужчин и женщин равна произведению вероятности подобного распределения для мужчин на вероятность подобного распределения для женщин; следовательно, функция правдоподобия будет иметь вид:

$$L = \left[\frac{N_f!}{n_{AA}! n_{Aa}! n_{aa}!} (p^2)^{n_{AA}} (2pq)^{n_{Aa}} (q^2)^{n_{aa}} \right] \cdot \left[\frac{N_m!}{n_{AY}! n_{aY}!} (p)^{n_{AY}} (q)^{n_{aY}} \right]. \quad (\text{XIII.3.9})$$

Оценки значений p и q мы найдем, определяя максимум этой функции; эти оценки будут равны

$$q^* = \frac{2n_{aa} + n_{Aa} + n_{aY}}{2N_f + N_m}; \quad p^* = \frac{2n_{AA} + n_{Aa} + n_{AY}}{2N_f + N_m}. \quad (\text{XIII.3.10})$$

Дисперсию можно найти способом, указанным в табл. 32; мы замечаем, что

$$\sigma_{q^*}^2 = \frac{q(1-q)}{2N_f + N_m}. \quad (\text{XIII.3.11})$$

Таблица 32

Определение количества информации в случае генов, сцепленных с полом при отсутствии доминантности

Генотип	Число наблюдений	Математическое ожидание (e)	de/dq	$[(1/e)(de/dq)^2]$
AA	n_{AA}	$N_f p^2$	$-2N_f(1-q)$	$4N_f$
Aa	n_{Aa}	$N_f 2pq$	$2N_f(1-2q)$	$[2N_f(1-2q)^2]/pq$
aa	n_{aa}	$N_f q^2$	$2N_f q$	$4N_f$
AY	n_{AY}	$N_m p$	$-N_m$	N_m/p
aY	n_{aY}	$N_m q$	N_m	N_m/q
Итого...	N	N	0	$(2N_f/pq) + (N_m/pq)$

В том случае, если связанная с полом аллель обладает доминантностью, мы сможем различать среди женщин только два фенотипа. Пусть p — частота доминантного аллеля D и q — частота его рецессивного партнера. Предположим, что наблюдения дали: n_{D-} — число женщин типа $D-$; n_{dd} — число женщин типа dd ; n_{DY} — мужчины типа DY и n_{dY} — мужчины типа dY . Функция правдоподобия в этом случае будет иметь вид

$$L = \left[\frac{N_f!}{n_{D-}! n_{dd}!} (p^2 + 2pq)^{n_{D-}} (q^2)^{n_{dd}} \right] \left[\frac{N_m!}{n_{DY}! n_{dY}!} (p)^{n_{DY}} (q)^{n_{dY}} \right]. \quad (\text{XIII.3.12})$$

Уравнение для оценки имеет в этом случае вид:

$$\frac{d(\lg L)}{dq} = -\frac{2n_{D-}q}{(1-q^2)} - \frac{n_{DY}}{(1-q)} + \frac{2n_{dd} + n_{dY}}{q} = 0,$$

и, решая его относительно q , получим

$$q^2[2n_{D-} + 2n_{dd} + n_{DY} + n_{dY}] + n_{DY}q - [2n_{dd} + n_{dY}] = 0,$$

а так как $2(n_{D-} + n_{dd}) = 2N_f$ и $(n_{DY} + n_{dY}) = N_m$, то решая квадратное уравнение, получим

$$q^* = \frac{-n_{DY} + \sqrt{n_{DY}^2 + 4(2N_f + N_m)(2n_{dd} + n_{dY})}}{2(2N_f + N_m)} \quad (\text{XIII.3.13})$$

и $p^* = 1 - q^*$.

В данном сл
равна

Для иллюст
оценка, рассмот
среди 18 121
в табл. 33. Выч

Разл

Сос

Даль
Норм

Случай двух
все имели в виду
лить либо только
быть равна един
независимый пар
образом. Наприм
содержащую три
рактизовать по
двух параметров,
генов из трех. П
трех будет оцени
ляется как разно
случае, т. е. в
максимального
пусть x — случай
 $f(x; q, r)$. Тогда
численностью n з
 $L = f$
Здесь мы полу
ния, полученные
т. е. решая совме

В данном случае количество информации в отношении к q равна

$$I_{qq} = \frac{4N_f}{1 - q^2} + \frac{N_m}{q(1 - q)}. \quad (\text{XIII.3.14})$$

Для иллюстрации того, как производится в этом случае оценка, рассмотрим наблюдения Валера [27] над дальтонизмом среди 18 121 школьника Осло. Этот материал приведен в табл. 33. Вычисления дали нам $q^* = 0,0772$ и $\sigma_{q^*} = 0,00247$.

Таблица 33

Различение цветов у 18 121 школьника
в Осло [27]

Состояние зрения	Мальчики	Девочки	Итого
Дальтоники . . .	725	40	765
Нормальные . . .	8 324	9 032	17 356
Всего . .	9 049	9 072	18 121

Случай двух параметров. В предыдущих примерах, которые все имели в виду лишь одну пару аллелей, требовалось определить либо только p , либо только q , поскольку их сумма должна быть равна единице; следовательно, в них имелся лишь один независимый параметр. Однако дело не всегда обстоит таким образом. Например, если бы мы исследовали группу аллелей, содержащую три гена, то тогда для того, чтобы полностью охарактеризовать популяцию, мы должны были бы знать величины двух параметров, т. е. мы должны были бы знать частоту двух генов из трех. При этом безразлично, для каких двух генов из трех будет оцениваться частота, так как третий всегда определяется как разность между 1,0 и суммой двух других. В этом случае, т. е. в случае двух независимых параметров, метод максимального правдоподобия принимает следующий вид: пусть x — случайная переменная с законом распределения $f(x; q, r)$. Тогда вероятность получить данный состав выборки численностью n зависит как от q , так и от r , откуда

$$L = f(x_1; q, r) f(x_2; q, r) \dots f(x_n; q, r). \quad (\text{XIII.3.15})$$

Здесь мы получаем оценки q и r , решая совместно уравнения, полученные частным дифференцированием L по q и по r , т. е. решая совместно

$$\frac{\partial L}{\partial q} = 0, \quad \frac{\partial L}{\partial r} = 0 \quad (\text{XIII.3.16})$$

или

$$\frac{\partial (\lg L)}{\partial q} = 0, \quad \frac{\partial (\lg L)}{\partial r} = 0. \quad (\text{XIII.3.17})$$

Определение дисперсии этих оценок несколько сложнее из-за наличия корреляции между оценками. Однако можно показать, что дисперсии будут равны

$$\sigma_q^2 = \frac{\text{Минор } I_{qq}}{\Delta}, \quad \sigma_r^2 = \frac{\text{Минор } I_{rr}}{\Delta}, \quad (\text{XIII.3.18})$$

где Δ — значение детерминанта матрицы информации. Последняя является такой матрицей, элементами которой служат количества информации относительно q , r и $(q$ и $r)$. Так что

$$\Delta = \begin{vmatrix} \sum_i \left(\frac{1}{e_i} \right) \left(\frac{\partial e_i}{\partial q} \right)^2 & \sum_i \left(\frac{1}{e_i} \right) \left(\frac{\partial e_i}{\partial q} \right) \left(\frac{\partial e_i}{\partial r} \right) \\ \sum_i \left(\frac{1}{e_i} \right) \left(\frac{\partial e_i}{\partial q} \right) \left(\frac{\partial e_i}{\partial r} \right) & \sum_i \left(\frac{1}{e_i} \right) \left(\frac{\partial e_i}{\partial r} \right)^2 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} I_{qq} & I_{qr} \\ I_{qr} & I_{rr} \end{vmatrix} = I_{qq}I_{rr} - I_{qr}^2. \quad (\text{XIII.3.19})$$

Далее, минор — это просто тот элемент или тот детерминант, который получается, если вычеркнуть из матрицы информации строку и столбец, обозначенные индексами того элемента, минор которого требуется определить. Например, в случае двух параметров минором I_{qq} является элемент I_{rr} , получаемый вычеркиванием q -й строки и q -го столбца матрицы, показанной в равенстве (XIII.3.19). Точно так же мы видим, что в этом случае минором I_{rr} является I_{qq} . Отсюда и из равенств (XIII.3.18) следует, что дисперсии q и r будут равны

$$\sigma_q^2 = \frac{I_{rr}}{\Delta}, \quad \sigma_r^2 = \frac{I_{qq}}{\Delta}.$$

а) Три аутосомных аллеля при отсутствии доминантности. Допустим, что существует группа из трех аллелей, скажем I^A , I^B и I^O , проявляющихся так, что в их взаимоотношениях доминантность отсутствует. Далее примем, что p , q и r — соответственные частоты этих генов. В этом случае существует шесть различных фенотипов, частоты которых даются выражением

$$p^2 [AA] + 2pr [AO] + q^2 [BB] + 2qr [BO] + r^2 [OO] + 2pq [AB] = 1.$$

Однако в силу того, что $q + r = 1 - p$,

$$q^2 + 2qr + r^2 = (1 - p)^2$$

и

$$2pq + 2pr = 2p(q + r) = 2p(1 - p).$$

Поэтому мы можем написать

$$p^2[AA] + 2p(1-p)[AO, AB] + (1-p)^2[BB, BO, OO] = 1.$$

Представим себе далее, что в выборке, состоящей из n особей, мы наблюдаем n_{AA} особей типа AA , n_{AO} — типа AO , n_{BB} — типа BB и т. д. Соответственно этому мы можем написать функцию правдоподобия как

$$L = \frac{N!}{n_{AA}!(n_{AO} + n_{AB})!(n_{BB} + n_{BO} + n_{OO})!} \cdot (XIII.3.20)$$

$$(p^2)^{n_{AA}} [2p(1-p)]^{n_{AO} + n_{AB}} [(1-p)^2]^{n_{BB} + n_{BO} + n_{OO}}$$

Далее найдем

$$\lg L = \lg k + 2n_{AA} \lg p + (n_{AO} + n_{AB}) \lg 2p(1-p) +$$

$$+ 2(n_{BB} + n_{BO} + n_{OO}) \lg (1-p),$$

откуда

$$\frac{d(\lg L)}{dp} = \frac{2n_{AA} + n_{AO} + n_{AB}}{p} - \frac{(n_{AO} + n_{AB}) + 2(n_{BB} + n_{BO} + n_{OO})}{1-p}$$

и

$$p^* = \frac{2n_{AA} + n_{AO} + n_{AB}}{2N}. \quad (XIII.3.21)$$

Таким же путем можно показать, что если мы будем исходить из соотношений $[p + r = 1 - q]$ или $[p + q = 1 - r]$, то мы найдем

$$q^* = \frac{2n_{BB} + n_{BO} + n_{AB}}{2N}, \quad (XIII.3.22)$$

$$r^* = \frac{2n_{OO} + n_{AO} + n_{BO}}{2N}. \quad (XIII.3.23)$$

Дисперсии p^* , q^* и r^* без труда находят следующим образом:

$$\frac{d^2(\lg L)}{dp^2} = - \frac{(2n_{AA} + n_{AO} + n_{AB})}{p^2} - \frac{(n_{AO} + n_{AB}) + 2(n_{BB} + n_{BO} + n_{OO})}{(1-p)^2}.$$

Подставляя вместо наблюдаемых величин их математические ожидания, т. е. Np^2 вместо n_{AA} , $2Npr$ — вместо n_{AO} и т. д., мы получим

$$\frac{d^2(\lg L)}{dp^2} = - \frac{2N}{p(1-p)}, \quad (XIII.3.24)$$

откуда дисперсия p^* окажется равной $p^*(1-p^*)/2N$, а дисперсии q^* и r^* будут равны соответственно $q^*(1-q^*)/2N$ и $r^*(1-r^*)/2N$.

Таким образом, мы видим, что в системе трех аллелей, когда всем генотипам соответствуют различные, внешне различимые

фенотипы, оценки частоты генов по методу максимального правдоподобия сводятся к простому подсчету генов. Можно показать, что это верно, независимо от числа генов в системе, до тех пор, пока доминантность в ней отсутствует. Однако, если в настоящее время и не существует генетической системы из трех аллелей, в которой не было бы доминантности и с которой было бы легко работать, общий ход серологических исследований подсказывает, что в будущем мы все же можем встретиться с такой системой.

б) Три аутосомных аллеля при наличии доминантности. Оценка частоты генов в системах со многими аллелями сопряжена с рядом трудностей. Два затруднения состоят в многочисленности различных возможных систем и в трудности решения во многих случаях уравнений, к которым приводит метод максимального правдоподобия. Если мы ограничимся лишь трехаллельными системами, то найдем, что шесть генотипов можно сгруппировать 52 способами в зависимости от возможных соотношений доминантности [5]. Потенциально каждая группировка представляет собой генетическую систему; однако большинство этих возможных систем у человека до сих пор не наблюдалось.

В качестве примера трехаллельной системы с определенным соотношением доминантности мы рассмотрим, как обстоит дело с группами крови АВО, когда можно получить лишь сыворотку с антигеном А и антигеном В, как это обычно и бывает. В этих условиях возможны четыре различные серологические ситуации, а именно: $A + B -$; $A - B +$; $A + B +$; $A - B -$. Мы утверждаем, что эти четыре серологические ситуации соответствуют фенотипам А, В, АВ и О, и предполагаем существование трех генов. Мы предполагаем далее, что 1) действие этих генов таково, что I^A и I^B доминируют над I^O , но между I^A и I^B нет соотношения доминантности; 2) три гена I^A , I^B и I^O имеют частоты p , q и r ; 3) четыре фенотипа распределены в соответствии с $[(p + q + r)^2]^N$. Представим себе, что в группе населения, отвечающей этим требованиям, произведена выборка из N лиц и что наблюдением установлено наличие n_A , n_B , n_O и n_{AB} лиц типов А, В, О и АВ соответственно. Функция наибольшего правдоподобия будет, следовательно, иметь вид

$$L = \frac{N!}{n_A! n_B! n_O! n_{AB}!} (p^2 + 2pr)^{n_A} (q^2 + 2qr)^{n_B} (r^2)^{n_O} (2pq)^{n_{AB}}. \quad (\text{XIII.3.25})$$

В соответствии с правилами мы найдем логарифм этого выражения, равный

$$\lg L = n_A \lg (p^2 + 2pr) + n_B \lg (q^2 + 2qr) + \\ + 2n_O \lg r + n_{AB} \lg 2pq + \lg k.$$

Даже мы замечаем
максимизм друг от
мы произведем в
— $p - q$, а затем
по p и по q , то по

$$\frac{\partial \lg L}{\partial p} = - \frac{1}{1 - p}$$

$$\frac{\partial \lg L}{\partial q} = - \frac{1}{1 - q}$$

Эти уравнения м
дов (см. [18]). Д
указанный Бернш
шем: максимум
стр. 220, можно
щую из 1) уравн
шихся приравни
и r от этого ло
бавлено уравнен
множитель λ . Ес
женного решени
по p , q и r выра

$$n_A \lg p (p + 2r)$$

После такого ди
тельно p , q , r и

Из (XIII.3.25)
ожиданиями, а
чаем, что мат
следует, что

или, если каж
на N , что p

Далее мы замечаем, что из этих трех частот генов лишь две независимы друг от друга, поскольку $p + q + r = 1$. Поэтому если мы произведем в предыдущем выражении подстановку $r = 1 - p - q$, а затем получившееся равенство продифференцируем по p и по q , то получим

$$\frac{\partial \lg L}{\partial p} = -\frac{2n_0}{1-p-q} + \frac{n_A + n_{AB}}{p} - \frac{n_A}{2-p-2q} - \frac{2n_B}{2-2p-q}, \quad (a)$$

$$\frac{\partial \lg L}{\partial q} = -\frac{2n_0}{1-p-q} + \frac{n_B + n_{AB}}{q} - \frac{2n_A}{2-p-2q} - \frac{n_B}{2-2p-q}. \quad (б)$$

Эти уравнения можно решить с помощью приближенных методов (см. [18]). Другой, и весьма остроумный, способ решения, указанный Бернштейном [1] (см. также [24]), состоит в следующем: максимум логарифмического выражения, данного на стр. 220, можно получить, решая систему уравнений, состоящую из 1) уравнения $p + q + r = 1$ и 2) уравнений, получающихся приравниванием к нулю частных производных по p , q и r от этого логарифмического выражения, к которому прибавлено уравнение $p + q + r = 1$, умноженное на произвольный множитель λ . Если мы захотим применить этот прием приближенного решения, то мы должны найти частные производные по p , q и r выражения

$$n_A \lg p(p + 2r) + n_B \lg q(q + 2r) + 2n_0 \lg r + n_{AB} \lg 2pq + \lambda(p + q + r).$$

После такого дифференцирования нам надо разрешить относительно p , q , r и λ следующую систему уравнений:

$$\frac{n_A + n_{AB}}{p} + \frac{n_A}{p + 2r} = -\lambda, \quad (\text{XIII.3.26a})$$

$$\frac{n_B + n_{AB}}{q} + \frac{n_B}{q + 2r} = -\lambda, \quad (\text{XIII.3.26б})$$

$$2 \left[\frac{n_0}{r} + \frac{n_A}{p + 2r} + \frac{n_B}{q + 2r} \right] = -\lambda, \quad (\text{XIII.3.26в})$$

$$p + q + r = 1. \quad (\text{XIII.3.26г})$$

Из [(XIII.3.26в)], заменив n_0 , n_A и n_B их математическими ожиданиями, а именно Nr^2 , $N(p^2 + 2pr)$, $N(q^2 + 2qr)$, мы замечаем, что математическое ожидание λ равно $-2N$. Отсюда следует, что

$$\frac{n_A + n_{AB}}{p} + \frac{n_A}{p + 2r} = \frac{n_B + n_{AB}}{q} + \frac{n_B}{q + 2r} = 2N;$$

или, если каждый член в числителе этого равенства разделить на N , что равносильно замене n_A частотой лиц типа A , обозначив

ее \bar{A} ; n_B — частотой лиц типа В, т. е. \bar{B} и т. д., то получим

$$\frac{\bar{A} + \bar{A}\bar{B}}{p} + \frac{\bar{A}}{p + 2r} = \frac{\bar{B} + \bar{A}\bar{B}}{q} + \frac{\bar{B}}{q + 2r} = 2. \quad (\text{XIII.3.27})$$

Если мы сумеем найти решение уравнения (XIII.3.27), то оно будет решением нашей задачи.

Было указано, что оценки p , q и r , удовлетворяющие требованию состоятельности, можно получить следующим образом: мы можем оценить частоту гена I^0 непосредственно по относительному числу лиц с фенотипом О, так что

$$r^2 = \bar{O};$$

следовательно,

$$r' = \sqrt{\bar{O}}. \quad (\text{XIII.3.28})$$

Доля лиц с фенотипом А равна

$$\bar{A} = p^2 + 2pr,$$

и, если прибавить относительное число лиц с фенотипом О к обеим частям равенства, то

$$\bar{A} + \bar{O} = p^2 + 2pr + r^2$$

и

$$\sqrt{\bar{A} + \bar{O}} = p + r.$$

Но так как $[p + q + r = 1]$, то $[p + r = 1 - q]$ и

$$q' = 1 - \sqrt{\bar{A} + \bar{O}}. \quad (\text{XIII.3.29})$$

Подобным же образом находим

$$p' = 1 - \sqrt{\bar{B} + \bar{O}}. \quad (\text{XIII.3.30})$$

Заметим, что оценки p' , q' и r' получены не по методу максимального правдоподобия и что они не обладают полной эффективностью. Кроме того, складывая эти оценки, мы лишь в исключительных случаях получим единицу. Бернштейн разрешил эту проблему следующим образом: пусть разность между суммой оценок и единицей составляет D , так что

$$\begin{aligned} D &= 1 - p' - q' - r' = \\ &= \sqrt{\bar{B} + \bar{O}} + \sqrt{\bar{A} + \bar{O}} - \sqrt{\bar{O}} - 1. \end{aligned} \quad (\text{XIII.3.31})$$

Пользуясь символами p' , q' и r' , найдем

$$\begin{aligned} \bar{A} + \bar{A}\bar{B} &= 1 - (\bar{B} + \bar{O}) = \\ &= [1 - \sqrt{\bar{B} + \bar{O}}][1 + \sqrt{\bar{B} + \bar{O}}] = \\ &= p'(2 - p'). \end{aligned}$$

Подобным же путем получим

$$\begin{aligned}\bar{B} + \bar{A}\bar{B} &= q'(2 - q'); \\ \bar{A} &= (\bar{A} + \bar{O}) - (\bar{O}) = \\ &= [V\bar{A} + \bar{O} - V\bar{O}][V\bar{A} + \bar{O} + V\bar{O}] = \\ &= (p' + D)(p' + D + 2r')\end{aligned}$$

и

$$\bar{B} = (q' + D)(q' + D + 2r').$$

Следовательно, уравнение (XIII.3.27) можно переписать следующим образом:

$$\frac{p'(2 - p')}{p} + \frac{(p' + D)(p' + D + 2r')}{p + 2r} = \frac{q'(2 - q')}{q} + \frac{(q' + D)(q' + D + 2r')}{q + 2r} = 2.$$

Если теперь мы положим

$$p = p'[f(D)]; \quad q = q'[f(D)]; \quad r = \left(r' + \frac{D}{2}\right)[f(D)],$$

то

$$\frac{p'(2 - p')}{p'[f(D)]} + \frac{(p' + D)(p' + D + 2r')}{(p' + D + 2r')[f(D)]} = 2$$

и

$$[f(D)] = \left(1 + \frac{D}{2}\right).$$

Так, мы находим, что уравнения наибольшего правдоподобия получают точные решения для трех оценок, а именно

$$p^* = p' \left(1 + \frac{D}{2}\right), \quad (\text{XIII.3.32})$$

$$q^* = q' \left(1 + \frac{D}{2}\right) \quad (\text{XIII.3.33})$$

и

$$r^* = \left(r' + \frac{D}{2}\right) \left(1 + \frac{D}{2}\right), \quad (\text{XIII.3.34})$$

сумма которых дает не 1, а $\left(1 - \frac{D^2}{4}\right)$. Хотя эти оценки и не соответствуют в точности оценкам, полученным методом максимального правдоподобия, все же они обладают полной эффективностью и за их дисперсии мы можем принять дисперсии оценок по методу максимального правдоподобия. Последнее можно вывести при помощи табл. 34. Мы найдем, что

$$\sigma_{p^*}^2 = \frac{I_{qq}}{\Delta}; \quad \sigma_{q^*}^2 = \frac{I_{pp}}{\Delta}; \quad \sigma_{r^*}^2 = \frac{I_{pp} + I_{qq} - 2I_{pq}}{\Delta}, \quad (\text{XIII.3.35})$$

Таблица 34

Определение дисперсии оценок частоты генов в системе трех аллелей, при допущении наличия доминантности, для групп крови А, В, О при исследовании с сыворотками анти-А и анти-В

Класс	Наблю- дения	Математи- ческие ожидания	$\partial e/\partial p$	$\partial e/\partial q$	$(1/e) [\partial e/\partial p]^2$	$(1/e) [\partial e/\partial p] [\partial e/\partial q]$	$(1/e) [\partial e/\partial q]^2$
А	n_A	$N(p^2+2pr)$	$2N(1-p-q)$	$-2Np$	$\frac{4N(1-p-q)^2}{p(2-p-2q)}$	$-\frac{4N(1-p-q)}{(2-p-2q)}$	$\frac{4Np}{(2-p-2q)}$
В	n_B	$N(q^2+2qr)$	$-2Nq$	$2N(1-p-q)$	$\frac{4Nq}{(2-2p-q)}$	$-\frac{4N(1-p-q)}{(2-2p-q)}$	$\frac{4N(1-p-q)^2}{q(2-2p-q)}$
О	n_O	Nr^2	$-2N(1-p-q)$	$-2N(1-p-q)$	$4N$	$4N$	$4N$
AB	n_{AB}	$N2pq$	$2Nq$	$2Np$	$\frac{2Np}{p}$	$2N$	$\frac{2Np}{q}$
Итого	N	N	0	0	$\frac{2N(4-4p-6q+6pq+2q^2-3pq^2)}{p(2-p-2q)(2-2p-q)}$	$\frac{2N(4-4p-4q+3pq)}{(2-p-2q)(2-2p-q)}$	$\frac{2N(4-6p-4q+6pq+2p^2-3p^2q)}{q(2-p-2q)(2-2p-q)}$

$$\Delta = \begin{vmatrix} I_{pp} = \sum_i \frac{1}{e_i} \left[\frac{\partial e_i}{\partial p} \right]^2 & I_{pq} = \sum_i \frac{1}{e_i} \left[\frac{\partial e_i}{\partial p} \right] \left[\frac{\partial e_i}{\partial q} \right] \\ I_{pq} = \sum_i \frac{1}{e_i} \left[\frac{\partial e_i}{\partial p} \right] \left[\frac{\partial e_i}{\partial q} \right] & I_{qq} = \sum_i \frac{1}{e_i} \left[\frac{\partial e_i}{\partial q} \right]^2 \end{vmatrix} = I_{pp} I_{qq} - I_{pq}^2$$

Если к XIII. 3. 29 $p' = 0,318531$ дем, что $D = q^* = 0,016765$ $p^* + q^* + r^*$ $r^* = 0,01239$ в) Две n может возникнуть в том случае, который отрицательный отпр. Пример, может из пары Bb. (уравненном двух групп, жет групп, ченем. Случай, 15 зак. 3229.

Число особей
Относительное

Распр

В табл. 3
племени маор

где

где

$$I_{pp} = \frac{2N(4 - 4p - 6q + 6pq + 2q^2 - 3pq^2)}{p(2 - p - 2q)(2 - 2p - q)},$$

$$I_{qq} = \frac{2N(4 - 6p - 4q + 6pq + 2p^2 - 3p^2q)}{q(2 - p - 2q)(2 - 2p - q)},$$

$$I_{pq} = \frac{2N(4 - 4p - 4q + 3pq)}{(2 - p - 2q)(2 - 2p - q)}$$

и

$$\Delta = I_{pp}I_{qq} - I_{pq}^2.$$

В табл. 35 приведены результаты исследования 870 солдат племени маори, произведенного Паддоком [20].

Таблица 35

Распределение групп крови А, В, О среди 870 солдат племени маори [20]

	О	А	В	АВ	Итого
Число особей	388	453	16	13	870
Относительное число	0,4460	0,5207	0,0184	0,0149	1,0000

Если к этим данным применить уравнения (XIII. 3. 28, XIII. 3. 29 и XIII. 3. 30), то окажется, что $r' = 0,667832$, $p' = 0,318531$ и $q' = 0,016791$. Если ввести поправки, то мы найдем, что $D = -0,003154$ и что $r^* = 0,665204$, $p^* = 0,318029$ и $q^* = 0,016765$. Заметим, что в пределах ошибок округления $p^* + q^* + r^* = 1 - \frac{D^2}{4}$. В этом случае вычисление квадратических ошибок для p^* , q^* и r^* дает соответственно величины 0,012394, 0,00309 и 0,012531 (табл. 36).

в) Две пары аллелей. Проблема оценки двух параметров может возникнуть не только при трехаллельной системе, но и в том случае, когда генетическая гипотеза утверждает, что некий определенный класс особей появляется в результате наличия у них двух генов из двух различных параллелей. Например, можно утверждать, что определенный фенотип возникает в результате гомозиготности генов a из пары Aa и генов b из пары Bb . Оценка частоты a и b производится по методу, аналогичному тому, который применяется в общем случае (уравнение XIII. 3. 2.). Пример оценки при гипотезе о наличии двух групп, состоящих из двух факторов каждая, читатель может найти в работе Коттермана и Снайтера [6].

Случай, когда число параметров превышает два. За исключением мультиаллельных систем, в которых отсутствует

доминантность, каждая генетическая гипотеза, предполагающая три и более параметров, представляет собой новую задачу оценки. Эти задачи решают, распространяя на них общий случай (уравнение XIII. 3. 2). Пример оценки трех параметров читатель может найти у Стивенса [24], который рассмотрел случай групп крови A_1 , A_2 , B и O , предположив, что мы располагаем лишь сыворотками анти- A_1 , анти- A_2 и анти- B .

Таблица 36

Вычисление квадратических ошибок оценок частоты генов для антигенов A , B , O

Класс	Наблюдения	Математическое ожидание	I_{pp}	I_{pq}	I_{qq}
O	388	r^2N	3 480,000	3 480,000	3 480,000
A	453	$(p^2 + 2pr)N$	2 937,321	-1 404,307	671,386
B	16	$(q^2 + 2qr)N$	43,307	-1 718,347	68 182,271
AB	13	$2pqN$	91,725	-1 740,000	33 007,483
Итого	870	N	6 552,353	2 097,346	105 341,140

$$\Delta = (6\,552,353)(105\,341,140) - (2\,097,346)^2 = 685\,833\,474,459.$$

$$\sigma_{q^*}^2 = \frac{I_{pp}}{\Delta} = 0,00000955,$$

$$\sigma_{q^*} = 0,003090;$$

$$\sigma_{p^*}^2 = \frac{I_{qq}}{\Delta} = 0,00015360,$$

$$\sigma_{p^*} = 0,012394;$$

$$\sigma_{r^*}^2 = \frac{I_{pp} + I_{qq} - 2I_{pq}}{\Delta} = 0,00015703, \quad \sigma_{r^*} = 0,012531.$$

4. Оценка частоты гена, когда известен показатель инбридинга. Не всегда возможно получить такой материал, в котором не сказывался бы отбор либо несвязанных, либо связанных родственными отношениями лиц, и это особенно относится к тем случаям, когда имеешь дело с рецессивными патологическими признаками. Отсюда следует, что если требуется оценить частоту генов, то необходимо соответственным образом учесть влияние отбора на материал. Один из методов оценки в этом случае учитывает степень родства и частоту проявления рецессивного признака (ср. гл. VII, п. 9). Этот метод позволяет оценить частоту гена в популяции, если нам известны: 1) процент пораженных особей, происшедших от браков между родственниками, и 2) относительное число браков между родственниками по сравнению со всеми браками. Метод [7] состоит в следующем: если s — процент браков между двоюродными среди всех браков и $f(aa)$ — частота пораженных особей во всей попу-

ляции, то поскольку пораженные особи могут рождаться от браков как между двоюродными, так и между более далекими родственниками, то $f(aa)$ должно быть равно сумме этих двух слагаемых, т. е.

$$f(aa) = (1 - c)q^2 + \frac{cq}{16}(1 + 15q).$$

Далее, отношение пораженных особей, происшедших от браков между двоюродными, к общему числу k пораженных равно

$$k = \frac{(cq/16)(1 + 15q)}{(1 - c)q^2 + (cq/16)(1 + 15q)},$$

или

$$k = \frac{c}{c + [16(1 - c)q]/[1 + 15q]};$$

произведя преобразования и решая относительно q , получим

$$q = \frac{c(1 - k)}{16k - 15c - ck}. \quad (\text{XIII.4.1})$$

Пользование формулой (XIII.4.1) связано с рядом серьезных затруднений как теоретического, так и биологического характера. Такое теоретическое требование, как случайность вступления в брак, редко выполнимо. Известно, что люди имеют тенденцию выбирать мужа или жену в пределах небольших и не вполне дискретных групп людей. Эти группы получили название *изолятов*. Состав изолятов подвержен сдвигам, происходящим в результате миграций. Кроме того, в одном изоляте могут возникнуть предпочтения при выборе супруга, основанные на соображениях, касающихся культурных уровней брачующихся и наблюдающихся в других изолятах. Внесение соответствующих поправок на эти неизмеренные и в большинстве случаев не измеримые факторы, действующие в изолятах, в настоящее время невозможно. К тому же чисто практическая задача достоверного установления частоты браков между родственниками весьма затруднительна как вследствие возможных ошибок со стороны регистратора, так и вследствие того, что самим брачующимся неизвестна степень их родства между собой.

Биологические требования, которые должны удовлетворяться при пользовании этой формулой, состоят в существовании таких поражений, которые 1) ясно отличимы от нормального состояния и 2) наследуются как признаки, обусловленные одним рецессивным геном. Среди наследственных болезней человека лишь очень немногие удовлетворяют этим двум требованиям. Случайным открытием в области наследственности человека является различие в способах передачи данной болезни из одной семьи в другую (ср. гл. VII, п. 6). Кроме того, болезнь,

представляющаяся одним и тем же рецессивным признаком, может быть вызвана в разных семьях различными неаллельными генами. Например, Вибо [28] указывает, что в случае пигментного ретинита пораженные лица гораздо чаще появляются от браков между родственниками, чем это можно было бы ожидать на основании формулы (XIII.4.1). Этот результат можно объяснить наличием редко встречающихся рецессивных генов, которые могут вызывать эту болезнь. Более того, подобные наблюдения говорят в пользу того, что в этом участвуют несколько различных генов и — в данном частном случае — позволяют нам ввести дальнейшие подразделения в наследственную этиологию пигментного ретинита. Несмотря на такие оговорки, формула (XIII.4.1) представляется весьма полезной в качестве первого приближения к определению частоты какого-либо гена (см. [19]).

5. Проверка генетических гипотез. Теперь мы обращаемся ко второму разряду проблем, упомянутых в введении. В основном проверки генетических гипотез можно подразделить на три группы: 1) проверка значимости какой-либо определенной величины параметра; 2) проверка доброкачественности соответствия и 3) проверка однородности (гомогенности).

1) Проверка значимости какой-либо конкретной величины параметра обычно сводится к выяснению соответствия результатов изучения данной выборки данному значению параметра. Такие проверки обычно производят с помощью квадратических ошибок. Задача в основном сводится к тому, чтобы определить, лежит ли данное конкретное значение в границах интервала, устанавливаемого оценкой параметра плюс или минус некоторое кратное от квадратической ошибки этой оценки. Примеры такого рода проверки приведены в гл. XIV.

2) Как упоминалось выше, одним из важнейших применений оценок частоты генов служит проверка доброкачественности соответствия генетической гипотезы данной совокупности наблюдений. Здесь проблема принимает следующую общую форму: нам дана выборка, состоящая из наблюдений над некоторой популяцией, параметры которой либо полностью установлены, либо могут быть оценены на основании материала. Требуется определить вероятность получения подобной выборки путем случайного выбора наблюдений из данной популяции на основе принятой нами генетической гипотезы. Если эта вероятность меньше некоторой приемлемой величины (обычно 0,05 или 0,01), то мы утверждаем, что данный материал несовместим с данной генетической гипотезой.

3) Наконец, при проверке однородности (гомогенности) наше исходное задание сводится к тому, чтобы установить,

можно ли
ными. Ины
одной выбо
большого
ций одинак
ности специ
группам, м
торые наиб
с наследств

6. Прове
наиболее це
ствия какой
«хи-квадрат
творительной
частоты гено
числа генов
например, с
гает наличие
нантности.
аллелей слу

Соответст
можно прове
фенотипа м
ческое ожид
оценки. Соот
верить спосо

Повер

Наблю
Матем
ское
ние
Разнос

можно ли считать две или большее число популяций идентичными. Иными словами, нам следует определить на основании одной выборки, в состав которой включены выборки из двух или большего числа популяций, имеют ли параметры этих популяций одинаковые или различные величины. Ввиду многочисленности специальных методов проверки, относящихся к этим трем группам, мы ограничимся рассмотрением лишь тех методов, которые наиболее часто применяются в проблемах, связанных с наследственностью у человека.

6. Проверка доброкачественности соответствия. Единственный наиболее целесообразный метод доброкачественности соответствия какой-либо гипотезы выборке наблюдений — это метод «хи-квадрат» (см. гл. X, п. 2). Говоря точнее, χ^2 служит удовлетворительной непосредственной проверкой в задачах определения частоты генов, если только число различимых фенотипов выше числа генов в предполагаемой системе аллелей. Рассмотрим, например, случай, в котором генетическая гипотеза предполагает наличие двух аутосомных аллелей при отсутствии доминантности. Установлено, что эффективными оценками таких аллелей служат

$$p^* = \frac{2n_{AA} + n_{Aa}}{2N} \quad \text{и} \quad q^* = \frac{n_{Aa} + 2n_{aa}}{2N}.$$

Соответствие между рядом наблюдений и этой гипотезой можно проверить следующим образом: для каждого класса или фенотипа мы имеем наблюденную величину n_i и ее математическое ожидание e_i . Последнюю величину можно найти путем оценки. Соответствие гипотезы данным наблюдения можно проверить способом, указанным в табл. 37.

Таблица 37

Проверка значимости гипотезы аутосомных аллелей при отсутствии доминантности

	Фенотипы			Итого
	aa	ab	bb	
Наблюдение	n_1	n_2	n_3	N
Математическое ожидание	$(p^*)^2 N$	$2p^*q^* N$	$(q^*)^2 N$	N
Разность	d_1	d_2	d_3	0

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(n_i - e_i)^2}{e_i} = \sum_i \frac{d_i^2}{e_i}.$$

Чтобы найти значение χ^2 , нам надо знать число степеней свободы. В общем случае, число степеней свободы, присущих проверке по методу χ^2 , равно числу классов минус число ограничений, налагаемых на материал в силу пользования оценками, общими суммами, частными итогами и т. п. В проверках, связанных с частотами генов, число степеней свободы обычно равно числу фенотипов минус число генов в системе аллелей. В нашем примере, поскольку число фенотипов равно трем, а число генов равно двум, χ^2 имеет одну степень свободы.

В табл. 38 этот метод использован для проверки гипотезы отсутствия доминантности у аллелей групп крови MN (по данным, взятым из табл. 31).

Таблица 38

Применимость гипотезы аутосомных аллелей при отсутствии доминантности к наследованию антигенов MN [17]

	MM	MN	NN	Итого
Наблюдения	50	86	45	181
Математическое ожидаие	47,78	90,43	42,79	181
Разность	2,22	-4,43	2,21	0

$$\chi^2 = \frac{N(n_2^2 - 4n_1n_3)^2}{(2n_1 + n_2)^2(n_2 + 2n_3)^2} = \frac{181(-1604)^2}{(186)^2(176)^2} = 0,435.$$

Математическое ожидание численности каждой категории получено путем подстановки оценок p^* и q^* вместо параметров p и q . Так, например, математическое ожидание численности лиц типа MM равно $N(p^2) = N(p^*)^2 = 181(0,5138)^2 = 47,78$, где N — общее число наблюдений. В этом примере χ^2 можно легко вычислить:

$$\chi^2 = \frac{N(n_{Aa}^2 - 4n_{AA}n_{aa})^2}{(2n_{AA} + n_{Aa})^2(n_{Aa} + 2n_{aa})^2}. \quad (\text{XIII. 6.1})$$

Мы получаем $\chi^2 = 0,435$ и находим из табл. 39, что при одной степени свободы вероятность получить расхождения между гипотезой отсутствия доминантности большие, чем наблюдавшиеся, вызываемые чисто случайными причинами, превышает половину. Отсюда мы делаем заключение, что данные наблюдения совместимы с гипотезой. Следует подчеркнуть, что если бы получилось обратное, т. е. если бы данные не соответствовали гипотезе, то в статистической модели следовало бы искать ошибку в двух направлениях. Во-первых, вид наследова-

ния мог быть иным, чем предполагалось; во-вторых, возможно, что вид наследования был предположен правильно, но не были выполнены условия устойчивого равновесия и, следовательно, отсутствовали предпосылки для применения закона Харди — Вейнберга.

Таблица 39

Таблица значений χ^2 [14]

(n — число степеней свободы; p — вероятность того, что величина χ^2 выше указанной в таблице)

n	$p=0,70$	$p=0,50$	$p=0,20$	$p=0,05$	$p=0,001$
1	0,148	0,455	1,642	3,841	6,635
2	0,713	1,386	3,219	5,991	9,210
3	1,424	2,366	4,642	7,815	11,345
4	2,195	3,357	5,989	9,488	13,277
5	3,000	4,351	7,289	11,070	15,086
6	3,828	5,348	8,558	12,592	16,812
7	4,671	6,346	9,803	14,067	18,475
8	5,527	7,344	11,030	15,507	20,090
9	6,393	8,343	12,242	16,919	21,666
10	7,267	9,342	13,442	18,307	23,209
20	16,266	19,337	25,038	31,410	37,566
30	25,508	29,336	36,250	43,773	50,892

Метод χ^2 можно применять для проверки таких гипотез, как гипотеза множественных аллелей или аллелей, сцепленных с полом, при наличии доминантности или без нее. Например, мы можем проверить соответствие гипотезы множественных аллелей наблюдениям над 870 маори (см. табл. 35). В этом случае, поскольку мы можем различить четыре фенотипа, а в нашей системе предположены три гена, число степеней свободы равно единице. Стивенсу [25] удалось здесь показать, что для упрощения вычислений χ^2 можно свести к выражению

$$\chi^2 = 2N \left(1 + \frac{r^*}{p^*q^*} \right) D^2, \quad (\text{XIII. 6.2})$$

где D определяется по формуле (XIII.3.31). Мы находим, что $\chi^2 = 2,166$, т. е. величине незначимой, и гипотезу принимают как разумное объяснение распределения антигенов АВО среди данных индивидуумов. Если испытывают гипотезы сцепления с полом, то число степеней свободы уменьшается еще на одну, так как приходится пользоваться отдельными итогами для каждого

пола при вычислении математического ожидания численностей фенотипов у каждого пола. При сцепленных с полом генах при наличии доминантности, когда мы различаем четыре разные категории (пораженные мужчины и женщины и нормальные мужчины и женщины), число степеней свободы равно единице, а при отсутствии доминантности оно равно двум.

Если общее правило нахождения числа степеней свободы применить к случаю аутосомных аллелей при наличии доминантности, то мы найдем — поскольку там имеются лишь два фенотипа и два гена, — что число степеней свободы равно нулю. Таким образом, проверка через χ^2 здесь неприменима. Фишер [10] нашел способ обойти это затруднение; к сожалению, его метод требует сведений о двух поколениях. Если мы располагаем такими данными, то можно произвести проверку следующим образом: допустим, что браки происходят случайно, и разобьем все семьи на три произвольные группы: 1) оба родителя имеют рецессивный фенотип dd ; 2) один из родителей имеет рецессивный фенотип dd , а другой принадлежит к доминантному фенотипу $D-$; 3) оба родителя имеют фенотип $D-$. Далее, пусть p — частота гена D и $q = 1 - p$ — частота гена d , а $D-$ соответствует либо DD , либо Dd .

Рассмотрим в первую очередь лишь те семьи, в которых один из родителей по фенотипу принадлежит к $D-$, а другой — к dd . Этому требованию отвечают два генотипически различных брака $DD \times dd$ и $Dd \times dd$. Однако в некоторых случаях мы можем установить тип брака на основании происшедших от него потомков. Например, если брак $D- \times dd$ дал в числе потомков индивидум dd , то отсюда мы заключаем, что брак был, несомненно, типа $Dd \times dd$. Однако если среди потомков не оказалось ни одного dd , то это еще не дает оснований твердо решить, что брак был типа $DD \times dd$. Капризы выборки могут оказаться причиной того, что при некоторых браках $Dd \times dd$ все потомки окажутся $D-$; вероятность такого события изменяется в зависимости от числа детей данного брака. Наша задача состоит в том, чтобы определить математическое ожидание числа браков $DD \times dd$ и $Dd \times dd$ среди данной совокупности браков $D- \times dd$.

В браках $D- \times dd$ родители $D-$, как мы видели, могут иметь либо генотип DD с частотой p^2 , либо генотип Dd с частотой $2pq$. В популяции, взятой в целом, частота особей $D-$ равна $(p^2 + 2pq)$ и, следовательно, вероятность того, что какая-либо особь имеет генотип DD , если известно, что она имеет фенотип $D-$, равна

$$P(DD | D-) = \frac{p^2}{p^2 + 2pq} = \frac{p}{p + 2q};$$

подобным же
с фенотипом $D-$
 $P(Dd | D-)$

Если родитель $D-$, если, с дру-
жем ожидать, что
валось, единстве
зиготна, — это п
Мы можем, сле
браков $D- \times dd$
может быть ли
фенотип dd (по
эти группы в от

Все дети
от брака $DD \times dd$
ность того, что
равна $1/2$. Следо
шел от брака $Dd \times dd$
к группе $D- \times dd$

$P(D- \text{ от бр } D- \times dd)$

Аналогичным о
брака $Dd \times dd$,
равна

$P(D- \text{ от бр } Dd \times dd)$

Отсюда следует
бенок окажется

$P(D- | D-)$

Так как ген
не зависят дру
жит к типу $D-$
такого брака б

$P(D- | D-)$

Далее, для
дание таких се

подобным же образом находим вероятность того, что особь с фенотипом $D-$ имеет генотип Dd :

$$P(Dd | D-) = 1 - P(DD | D-) = 1 - \frac{p}{p+2q}.$$

Если родитель $D-$ имеет генотип DD , то все дети должны быть $D-$, если, с другой стороны, родитель $D-$ был Dd , то мы можем ожидать, что некоторые дети окажутся dd . Как уже указывалось, единственный способ узнать, что данная особь гетерозиготна, — это получить от нее хотя бы одного потомка типа dd . Мы можем, следовательно, разделить семьи, происшедшие от браков $D- \times dd$, на две группы: 1) все дети $D-$ (родитель $D-$ может быть либо DD , либо Dd) и 2) некоторые дети имеют фенотип dd (родитель $D-$ должен быть Dd). Рассмотрим обе эти группы в отдельности.

Все дети $D-$. Вероятность того, что какой-либо потомок от брака $DD \times dd$ будет иметь фенотип $D-$, равна 1, и вероятность того, что потомок того же типа родился от брака $Dd \times dd$, равна $1/2$. Следовательно, вероятность, что ребенок $D-$ произошел от брака $DD \times dd$ при условии, что этот брак принадлежал к группе $D- \times dd$, равна

$$P(D- \text{ от брака } DD \times dd | D- \times dd) = (1) P(DD | D-).$$

Аналогичным образом вероятность рождения ребенка $D-$ от брака $Dd \times dd$, если известно, что этот брак был типа $D- \times dd$, равна

$$P(D- \text{ от брака } Dd \times dd | D- \times dd) = \left(\frac{1}{2}\right) P(Dd | D-).$$

Отсюда следует, что в браке типа $D- \times dd$ вероятность, что ребенок окажется $D-$, равна

$$\begin{aligned} P(D- | D- \times dd) &= P(DD | D-) + \left(\frac{1}{2}\right) P(Dd | D-) = \\ &= \frac{p}{p+2q} + \left(\frac{1}{2}\right) \left(1 - \frac{p}{p+2q}\right). \end{aligned}$$

Так как генотипы последовательно появляющихся потомков не зависят друг от друга, то при условии, что брак принадлежит к типу $D- \times dd$, вероятность того, что все s потомков от такого брака будут $D-$, равна

$$P(D-{}_s | D- \times dd) = \frac{p}{p+2q} + \left(\frac{1}{2}\right)^s \left(1 - \frac{p}{p+2q}\right). \quad (\text{XIII. 6.3})$$

Далее, для данной численности семьи математическое ожидание таких семей, все потомки которых $D-$, равно

$$E(N_s) = N_s P(D-{}_s | D- \times dd), \quad (\text{XIII. 6.4})$$

где N_s — данное наблюдением число семей численностью s . Общее же число всех семей с потомством из одних лишь $D-$ получается суммированием выражений (XIII.6.4) для всех значений s .

Некоторые дети dd . Математическое ожидание числа таких семей можно получить, если вычесть общее математическое ожидание семей, все дети которых будут $D-$, из общего количества наблюдаемых семей, т. е.

$$\sum_s N_s.$$

Это рассуждение можно распространить на случай, когда оба родителя принадлежат к фенотипу $D-$. Короче говоря, мы найдем следующее: имеются браки трех фенотипически различных категорий $DD \times DD$, $DD \times Dd$ и $Dd \times Dd$. Если хотя бы один родитель DD , то вероятность потомку оказаться $D-$ равна 1, а если оба родителя Dd , то эта вероятность $= \frac{3}{4}$. Если все семьи разбить на две группы — в одной все дети $D-$, а в другой — некоторые дети dd , — то найдем следующее.

Все потомки $D-$. Если браки относятся к типу $D- \times D-$, то вероятность, что ребенок будет иметь фенотип $D-$, равна сумме вероятностей, что по крайней мере один из родителей имеет генотип DD , и $\frac{3}{4}$ вероятности того, что оба родителя имеют генотип Dd , т. е.

$$P(D- | D- \times D-) = (1) P(\text{по крайней мере один } DD | \text{оба } D-) + \frac{3}{4} P(\text{оба } Dd | \text{оба } D-) = \left[1 - \left(\frac{2q}{p+2q}\right)^2\right] + \frac{3}{4} \left(\frac{2q}{p+2q}\right)^2,$$

а вероятность того, что из s потомков все будут $D-$, равна

$$P(D-^s | D- \times D-) = \left[1 - \left(\frac{2q}{p+2q}\right)^2\right]^s + \left(\frac{3}{4}\right)^s \left(\frac{2q}{p+2q}\right)^{2s}. \quad (\text{XIII. 6.5})$$

Таким образом, математическое ожидание всего числа семей, все потомки которых принадлежат к $D-$, когда известно, что оба родителя $D-$, равно

$$\sum_s N_s \left\{ \left[1 - \left(\frac{2q}{p+2q}\right)^2\right]^s + \left(\frac{3}{4}\right)^s \left(\frac{2q}{p+2q}\right)^{2s} \right\}.$$

Некоторые из потомков dd . Математическое ожидание числа таких семей получится, если произвести вычитание аналогично тому, как было описано для браков $D- \times dd$.

Несоответствие между наблюдаемыми и ожидаемыми числами семей с потомством из одних лишь $D-$ или с некоторым числом детей dd для каждого из браков $D- \times D-$ и $D- \times dd$

можно оценить ма-
жется одна сте-
менен к данным.
тельно фактора с
ных, не связанных
ни этих данных
соответственно 0
дем математиче-
детей нет ни одн
Мы находим, что
явно нельзя счит
дений не против
телей при домин

Применен

Тип брака	Разме- семы
$S \times S$	2
	3
	4
	5
	6
$S \times ss$	7
	2
	3
	4
	5
	6
	7

7. Проверка
обзор некоторы
тических гипот
проверка одно
состоит в том,
борок извлече
мера простейш
верку однород
дены наблю

можно оценить методом χ^2 . Для каждого из обоих типов браков имеется одна степень свободы. В табл. 40 этот метод был применен к данным, собранным Шиффом и Сасаки [22] относительно фактора секреции. По их наблюдениям, среди 100 взрослых, не связанных родством, 71 были секреторами. На основании этих данных мы определяем, что частота генов S и s равна соответственно 0,4615 и 0,5385. На основании оценок мы вычисляем математическое ожидание числа семей, в которых среди детей нет ни одного ss , тем путем, который указан в табл. 41. Мы находим, что $\chi^2 = 1,4775$, что при двух степенях свободы явно нельзя считать значимым. Таким образом, данные наблюдений не противоречат гипотезе об одной-единственной паре аллелей при доминировании S над s .

Таблица 40

Применение метода Фишера к проверке доминантной наследственности [22]

Тип брака	Размер семьи	Число семей	Число семей, среди потомков которых нет ss	Вероятность того, что при данном размере семьи и типе брака среди потомков не будет ни одного ss	Математическое ожидание числа семей, не имеющих среди потомков ни одного ss
$S \times S$	2	9	7	0,7856	7,0704
	3	3	3	0,7167	2,1501
	4	3	3	0,6650	1,9950
	5	3	2	0,6263	1,8789
	6	2	1	0,5972	1,1944
	7	1	1	0,5754	0,5754
	7	1	1	0,5754	0,5754
$S \times ss$	2	8	2	0,4750	3,8000
	3	5	2	0,3875	1,9375
	4	2	1	0,3437	0,6874
	5	1	—	0,3219	0,3219
	6	1	—	0,3109	0,3109
	7	1	1	0,3054	0,3054
	7	1	1	0,3054	0,3054

7. Проверка однородности. Чтобы завершить этот краткий обзор некоторых общих методов, применяемых к проверке генетических гипотез, остается лишь рассмотреть, как производится проверка однородности. Как уже упоминалось, общая проблема состоит в том, чтобы определить, можно ли считать, что k выборок извлечены из одной и той же популяции. В качестве примера простейшего случая, в котором требуется произвести проверку однородности, рассмотрим данные табл. 42. В ней приведены наблюдения относительно частоты групп крови MM, MN

и NN для трех племен американских индейцев. Являются ли частоты генов M и N во всех трех племенах сопоставимыми? Иными словами, можно ли рассматривать эти три племени просто как выборки, взятые из одной и той же популяции? Если дело обстоит так, то наилучшую оценку M или N мы получим из общего числа наблюдений.

Таблица 41

Тип брака	Класс семьи	Наблюдавшееся число семей	Математическое ожидание числа семей	χ^2	Число степеней свободы
$S \times S$	Все дети S	17	14,864	1,0505	1
	По крайней мере один потомок ss	4	6,136		
$S \times ss$	Все дети S	6	7,363	0,4270	1
	По крайней мере один потомок ss	12	10,637		
Итого				1,4775	2

Проверка, вполне пригодная для такого или аналогичного материала, приведена в табл. 43. Согласно вычислениям, $\chi^2 = 58,389$, и при двух степенях свободы (на единицу меньше числа выборок) имеется меньше одного шанса на 1000, что три выборки, взятые из одной и той же популяции, могли бы различаться сильнее, чем данные наших наблюдений. Отсюда мы заключаем, что эти три племени различны по частоте генов M и N .

Таблица 42

Распределение антигенов M-N среди трех различных племен американских индейцев [2]

Племя	MM	MN	NN	Итого
Уто	61	36	7	104
Навахо	305	52	4	361
Пуэбло	83	46	11	140
Всего	449	134	22	605

Было предложено много различных методов для проверки однородности при наличии более чем двух выборок, в которых распределение зависит от двух и большего числа параметров, как это имеет место при наследовании групп крови АВО (см. [24, 25]). Применение одного из этих методов проверки (наиболее общепринятого) показано в табл. 44—47. В этом примере нам даны оценки частоты генов, основанные на выборках из населения Исландии, Дании и Швеции, и требуется определить, однородны

Пров

Племя	
Уто	
Навахо	
Пуэбло	

$$\chi^2 = \frac{\sum pX - \bar{p}^2}{pq}$$

ли эти групп
вливают на
щем порядке
1) Взвеш
ний

2) Сумм
формулам:

где S_{pp} , S_{qq}
произведения
матрицы, ка
жащих r^* , в
3) Затем
 p , q и $(p$ и
(XIII.3.2), п
количество
мированием

Таблица 43

Проверка однородности трех американских племен,
приведенных в табл. 42

Племя	Общее число генов (2N)	Число генов M (X)	$\frac{p}{(X/2N)}$	pX
Уто	208	158	0,760	120,080
Навахо . .	722	662	0,917	607,054
Пуэбло . .	280	212	0,757	160,484
	1,210	$\sum X = 1,032$		$\sum pX = 887,618$

$$\bar{p} = 1,032/1,120 = 0,853, \quad \bar{q} = 1 - \bar{p} = 0,147.$$

$$\chi^2 = \frac{\sum pX - \bar{p} \sum X}{\bar{p}\bar{q}} = \frac{7,322}{0,1254} = 58,389; \quad \text{число степеней свободы} = 2;$$

$$P < 0,001.$$

ли эти группы в отношении частоты тех генов, которые обуславливают наличие антигенов АВО. Это производится в следующем порядке:

1) Взвешенные оценки частоты генов получают из соотношений

$$\bar{p} = \frac{\sum np^*}{\sum n}; \quad \bar{q} = \frac{\sum nq^*}{\sum n}; \quad \bar{r} = \frac{\sum nr^*}{\sum n}.$$

2) Суммы квадратов и произведений оценок вычисляют по формулам:

$$S_{pp} = \sum (p^*) (np^*) - \bar{p} \sum (np^*),$$

$$S_{qq} = \sum (q^*) (nq^*) - \bar{q} \sum (nq^*),$$

$$S_{rr} = \sum (r^*) (nr^*) - \bar{r} \sum (nr^*),$$

$$S_{pq} = S_{qp} = \sum (p^*) (nq^*) - \bar{p} \sum (nq^*),$$

где S_{pp} , S_{qq} и S_{rr} — сумма квадратов p^* , q^* и r^* , а S_{pq} — сумма произведений p^* на q^* . Эти члены логично расположить в форме матрицы, как показано в табл. 44. Сумму произведений, содержащих r^* , вычислять нет надобности.

3) Затем вычисляют количество информации в отношении p , q и $(p \text{ и } q)$ в каждой выборке, как показывает формула (XIII.3.2), пользуясь \bar{p} и \bar{q} в качестве оценки для p и q . Общее количество информации во всех трех выборках получается суммированием I_{pp} , I_{qq} и I_{pq} , полученных для каждой выборки.

Детерминант Δ_t матрицы всей информации и дисперсии объединенных оценок p , q и r получают так, как это показано в табл. 34.

Таблица 44

Проверка однородности по частоте групп крови А, В и О среди 2694 лиц, живущих в Исландии, Дании и Швеции [2]

Население	Число наблюдений (n)	p^*	np^*	q^*	nq^*	r^*	nr^*
Исландии .	800	0,19211	153,688	0,06321	50,568	0,74468	595,744
Дании . . .	1261	0,28553	360,053	0,07249	91,410	0,64196	809,512
Швеции . .	633	0,30995	196,198	0,08283	52,431	0,60719	384,351
Всего	2694	709,939	194,409	1 789,607
		$\bar{p} = 0,26353,$		$\bar{q} = 0,07216,$		$\bar{r} = 0,66429$	

4) Для проверки методом χ^2 однородности выборок можно воспользоваться формулой

$$\chi^2 = \frac{S_{pp}I_{pp} + S_{qq}I_{qq} + 2S_{qp}I_{pq}}{\Sigma n}.$$

Это итоговое χ^2 будет иметь число степеней свободы, равное произведению числа параметров на уменьшенное на единицу число серий наблюдений.

Таблица 45

Суммы квадратов и произведений (см. табл. 44)

	p^*	q^*	r^*
p^*	6,05228	0,83674
q^*	0,83674	0,13702
r^*	7,86902

действительно были однородны. Если бы итоговое χ^2 не было значимо, то взвешенные оценки можно было бы принять в каче-

В данном случае имеется два независимых параметра и три серии данных; следовательно, число степеней свободы для итогового χ^2 равно 4. Вычисленное нами значение χ^2 равно 62,340; случайное превышение этого числа в случае 4 степеней свободы было бы возможно менее чем в 1 случае на 1000, если бы популяции Исландии, Дании и Швеции

стве наилучших оценок соответств

$\frac{2}{q} =$ Дисперсия

$\frac{2}{p} =$ Дисперсия

$\frac{2}{r} =$ Дисперсия

Так как итоговое χ^2 было бы определить, являясь в одной лишь от чего оценки r сил не следует ли в этом гене. Это одно слагаемое, от различий в r , гое, охватывающ тальное. Величин занную с различ можно получить

$$\chi^2 = \frac{S_{pp}}{\left(\frac{2}{p} + \frac{2}{q} + \frac{2}{r}\right)}$$

Число степеней этого χ^2 на едини числа выборок, сматриваемом с част $\chi^2 = 60,475$ превышения так

стве наилучших оценок параметров p , q и r . А дисперсии этих оценок соответствовали бы приведенным в табл. 46.

Таблица 46

Расчет информации
(см. табл. 44)

Население	I_{pp}	I_{pq}	I_{qq}
Исландии .	7 169	1 947	23 544
Дании . . .	11 300	3 069	37 111
Швеции . .	5 672	1 541	18 629
Всего	24 141	6 557	79 284

$$\sigma \frac{2}{q} = \text{Дисперсия объединенных оценок } q = \frac{I_{pp}}{\Delta t} = 1,29 \cdot 10^{-5};$$

$$\sigma \frac{2}{p} = \text{Дисперсия объединенных оценок } p = \frac{I_{qq}}{\Delta t} = 4,24 \cdot 10^{-5};$$

$$\sigma \frac{2}{r} = \text{Дисперсия объединенных оценок } r = \frac{I_{pp} + I_{qq} - 2I_{pq}}{\Delta t} = 4,83 \cdot 10^{-5}$$

Так как итоговое χ^2 оказалось значимым, то интересно было бы определить, является ли неоднородность следствием разницы в одной лишь относительной величине. На глаз мы замечаем, что оценки r сильно колеблются; поэтому интересно выяснить, не следует ли приписать неоднородность различиям именно в этом гене. Это можно выполнить, если разбить итоговое χ^2 на одно слагаемое, зависящее от различий в r , и на другое, охватывающее все остальное. Величину χ^2 , связанную с различиями в r , можно получить из формулы

$$\chi^2 = \frac{S_{rr}}{\left(\sigma \frac{2}{r}\right) (\Sigma n)}.$$

Число степеней свободы этого χ^2 на единицу меньше числа выборок, т. е. в рассматриваемом случае равно 2. Для этой компоненты вычисление даст $\chi^2 = 60,475$; и мы замечаем, что вероятность случайного превышения такой величины χ^2 меньше 0,001 (если бы популя-

Таблица 47

Разбивка χ^2 (см. табл. 46)			
Источник	Число степеней свободы	χ^2	P
Различия в r	2	60,475	$< 0,001$
Остатки . .	2	1,865	$> 0,30$
Всего	4	62,340	$< 0,001$

ции были действительно однородны). Разделение можно завершить, определив вычитанием ту компоненту общего χ^2 , которая связана со всем остальным. Эта компонента имеет число степеней свободы, равное разности между числом степеней свободы итогового χ^2 и числом степеней свободы, связанных с различиями в r ; в данном примере она составляет 2.

Выбор того, какие именно различия подлежат проверке, зависит от нас; если бы мы остановились на различиях в p или в q , то

$$\chi^2(\text{различий в } p^*) = \frac{S_{pp}}{\left(\sigma \frac{2}{p}\right)(\Sigma n)};$$

$$\chi^2(\text{различий в } q^*) = \frac{S_{qq}}{\left(\sigma \frac{2}{q}\right)(\Sigma n)}.$$

Соответственные остатки в каждом из случаев можно было бы определить вычитанием из общего χ^2 тех χ^2 , которые связаны с различиями в величине либо p , либо q . Следует, однако, заметить, что нельзя одновременно разбить итоговые χ^2 на независимые компоненты, относящиеся к различиям p , различиям q и различиям r .

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernstein F., Fortgesetzte Untersuchungen aus der Theorie der Blutgruppen, Ztschr. f. Abstamm.- u. Vererbungslehre, 56, 233—273 (1930).
2. Boyd W. C., Genetics and the races of man, Boston, Little, Brown & Co., 1950.
3. Cotterman C. W., Indication of unit factor inheritance in data comprising but a single generation, Ohio J. Sc., 37, 127—140 (1937).
4. Cotterman C. W., Regular two-allele and three-allele phenotype systems, I., Am. J. Human Genetics, 5, 193—235 (1953).
5. Cotterman C. W., Estimation of gene frequencies in non-experimental populations. См. Kempthorne O., et al., Statistics and mathematics in biology, pp. 449—466, Ames, Iowa State College Press, 1954.
6. Cotterman C. W., Snyder L. H., Studies in human inheritance. XVII. The gene-frequency analysis of double recessive inheritance involving one autosomal and one sex-linked substitution, Genetica, 19, 537—552 (1937).
7. Dahlberg G., Inbreeding in man, Genetics, 14, 421—454 (1929).
8. Fisher R. A., On the mathematical foundations of theoretical statistics, Phil. Trins. (A), 222, 309—368 (1922).
9. Fisher R. A., Theory of statistical estimation, Proc. Cambridge Phil. Soc., 22, 700—725 (1925).
10. Fisher R. A., См. Taylor G. L., Prior A. M., Blood groups in England. III. Discussion of the family material, Ann. Eugenics, 9, 18—44 (1939).
11. Fisher R. A., The fitting of gene frequencies to data on rhesus reactions, Ann. Eugenics, 13, 150—155 (1946).

12. Fisher R. A., No
13. Fisher R. A.,
14. Fisher R. A., S
15. Fisher R. A., St
16. Haldane J. B. S
17. Landsteiner K.,
18. Mather K., The
19. Neel J. V., Koo
20. Paddock R. F.,
21. Race R. R., Sa
22. Schiff F., Sasa
23. Snyder L. H., Y
24. Stevens W. L.,
25. Stevens W. L.,
26. Stevens W. L.,
27. Waaler G. H. M
28. Wibaut F., Stud

12. Fisher R. A., Note on the calculation of the frequencies of rhesus allelomorphs, *ibid.*, 13, 223—224 (1947).
13. Fisher R. A., The design of experiments, 5th ed., Edinburgh, Oliver and Boyd, 1949.
14. Fisher R. A., Statistical methods for research workers, 11th ed., New York, Hafner Publishing Co., 1950.
15. Fisher R. A., Standard calculations for evaluating a bloodgroup system, *Heredity*, 5, 95—102 (1951).
16. Haldane J. B. S., Smith C. A. B., A new estimate of the linkage between the genes for colour-blindness and hemophilia in man, *Ann. Eugenics*, 14, 10—31 (1947).
17. Landsteiner K., Levine P., On the racial distribution of some agglutinable structures of human blood, *J. Immunol.*, 16, 123—131 (1929).
18. Mather K., The measurement of linkage in heredity, 2d ed. («Methuen Monographs»), New York, John Wiley & Sons, Inc., 1951.
19. Neel J. V., Kodani M., Brewer R., Anderson R. C., The incidence of consanguineous matings in Japan, with remarks on the estimation of comparative gene frequencies and the expected rate of appearance of induced recessive mutations, *Am. J. Human Genetics*, 1, 156—178 (1949).
20. Paddock R. F., New Zealand blood-type distributions. Preliminary investigations, *Ann. Eugenics*, 13, 4—6 (1946).
21. Race R. R., Sanger R., Inheritance of the human blood group antigen Jka, *Nature*, 168, 207 (1951).
22. Schiff F., Sasaki H., Der Ausscheidungstypus, ein auf serologischem Wege nachweisbares Mendelndes Merkmal, *Klin. Wchnschr.*, 11, 1426—1429 (1932).
23. Snyder L. H., Yingling H. C., The application of the gene frequency method of analysis to sex-influenced factors, with special reference to baldness, *Human Biol.*, 7, 608—615 (1935).
24. Stevens W. L., Estimation of blood-group frequencies, *Ann. Eugenics*, 8, 362—375 (1938).
25. Stevens W. L., Statistical analysis of the A-B-O blood groups, *Human Biol.*, 22, 191—217 (1950).
26. Stevens W. L., A-B-O system in mixed populations, *ibid.*, 24, 12—24 (1952).
27. Waaler G. H. M., Ueber die Erbliehkeitsverhältnisse der verschiedenen Arten von angeborener Rotgrünblindheit, *Ztschr. f. Abstamm.- u. Vererbungslehre*, 45, 279—333 (1927).
28. Wibaut F., Studien über Retinitis pigmentosa. I. Statistische Gründe für die Annahme, dass die R. p. in genetischen Sinn keine Einheit darstellt., *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, 87, 298—307 (1931).

ГЛАВА XIV

Анализ данных о семьях

В предыдущих главах мы произвольно ввели различие между результатами, которые следует ожидать в семьях при расщеплении редко встречающихся и относительно частых генов с простым типом наследования. Однако у человека вследствие сравнительно небольшой средней численности семьи описанное выше теоретическое распределение генотипов и фенотипов редко можно наблюдать в пределах одной семьи. Поэтому, чтобы проверить гипотезу о доминантном или рецессивном характере наследования, мы должны иметь возможность объединить данные, полученные для ряда семей. Чем больше число использованных при этом семей, тем менее вероятны отклонения от ожидаемых чисел, способные затемнить основные соотношения. Используемые семьи могут различаться как по типу брака, так и по числу детей. На практике при исследовании данных о семьях мы обычно можем сосредоточить свое внимание на каком-либо одном типе брака. Это происходит либо в силу преднамеренного отбора, либо вследствие наличия лишь одного, если не считаться с практически несущественными отклонениями, типа брака, дающего нужные для исследования данные. Указанная необходимость сводить данные, полученные для семей различной численности, требует такой статистической обработки, которая не только давала бы возможность преодолеть эти трудности, но учитывала бы также систематические ошибки, которые влечет за собой самый метод сбора материала. В этой главе мы предполагаем рассмотреть влияние различных способов регистрации сведений о семьях на результаты анализа этих сведений.

1. Регистрация данных. Первой целью сбора сведений о семьях является сопоставление фактической частоты пораженных детей, установленной путем наблюдений, с той частотой, которая выводится теоретически, исходя из типа брака и предполагаемого характера наследования. Для этой цели мы, вообще говоря, можем собирать данные о семьях только двумя способами: 1) можно отбирать семьи без всякого выбора независимо от типа потомков; 2) можно выбирать те семьи, в которых имеется хотя бы один пораженный ребенок.

Следует иметь в виду, что в основу первого случайный отбор совокупности семей. Если нас интересует признание признака в совокупности случаев, поскольку в том случае, тип брака. Если редко встречающиеся браки и здоровый ребенок, производимый случайным образом, интересующий нас, имели бы возможность рождаться порождающего родителя являющегося одного пораженного, что в их потомков при фенотипическом ребенке служило бы браком.

Регистрация данных. Например, если мы рассмотрим такую семью, при которой состав входит, что она зарегистрирована в этом случае или пробанда. Семья может содержать пораженного, может войти в регистрацию, но не полностью, что все пораженные, независимо от пораженной особи.

Следует иметь в виду, что «случайный» отбор, положенный в основу первого способа, не означает выбора по произволу. Случайный отбор семей предполагает такого рода выбор среди совокупности семей, при котором каждая входящая в эту совокупность семья имеет одинаковые шансы попасть в выборку. Если нас интересует какой-либо редкий передающийся по наследству признак, то случайная выборка, произведенная из всей совокупности семей, неизбежно приведет к преобладанию в материале таких семей, которые не могут дать никакой информации, поскольку большинство семей не обладает этим редким геном. Поэтому при случайном отборе мы в сущности должны производить случайный отбор семей из совокупности семей с определенным типом брака. Такую совокупность можно выделить лишь в том случае, если по фенотипам родителей можно установить тип брака. Если бы интересующий нас признак был обусловлен редко встречающимся доминантным геном, то чаще всего встречались бы браки, в которых партнерами являются гетерозигота и здоровый рецессив; и тогда было бы возможно, как мы увидим, производить выборку по такой схеме, которая обеспечивала бы случайный отбор таких браков. Если же, с другой стороны, интересующий нас ген был бы редким рецессивом, то мы не имели бы возможности отличать браки, от которых не могут рождаться пораженные дети, от таких браков, в которых оба родителя являются гетерозиготами, но случайно не произвели ни одного пораженного ребенка. В семьях же, отобранных в силу того, что в их составе оказался один или более пораженных потомков при фенотипически здоровых родителях, пораженный ребенок служит индикатором, позволяющим установить тип брака.

Регистрация как таковая означает лишь способ сбора данных. Например, если семья попадает в орбиту внимания исследователя и регистрируется им в силу случайного отбора, то про такую семью говорят, что она зарегистрирована случайно; если же семья привлекла внимание исследователя потому, что в ее состав входит пораженное лицо, то про такую семью говорят, что она зарегистрирована благодаря больному. В последнем случае этот пораженный индивидуум носит название *пропозита* или *пробанда*. Отсюда следует, что через пораженное лицо семья может быть включена в материал столько раз, сколько она содержит больных; при случайном же отборе она, очевидно, может войти в выборку лишь один раз.

Регистрация по пораженным индивидуумам может быть *полной* или *неполной*. Ее называют *полной*, если почти несомненно, что все пораженные особи попадают под наблюдение самостоятельно, независимо один от другого. Иначе говоря, каждая пораженная особь опознается благодаря тому, что он или она

обладают данным признаком, а не потому, что поражение вообще замечено в данном сообществе братьев и сестер. В качестве примера приведем семью, в которой было двое пораженных детей, оба школьного возраста. Допустим, что одному ребенку было 7, а другому 10 лет. Если бы мы проверяли всех семилетних и десятилетних детей и зарегистрировали бы пораженного семилетнего ребенка при осмотре семилетних, а пораженного десятилетнего ребенка — при осмотре десятилетних, то эти братья или сестры были бы зарегистрированы независимо друг от друга. Если бы, с другой стороны, мы производили осмотр только семилетних детей, то был бы зарегистрирован лишь семилетний ребенок; если бы даже он сообщил, что его старший брат (или сестра) также поражен, то мы узнали бы о пораженном десятилетке лишь через младшего пораженного брата или сестру и, следовательно, десятилетний ребенок не был бы зарегистрирован независимо. Если бы так обстояло дело с целым рядом семей, то регистрация считалась бы *неполной*.

Как мы увидим ниже, определить степень полноты регистрации для какого-либо данного признака не так-то просто. Если такая проблема возникает и исходным материалом для исследования служат показания врачей, то полезно учитывать природу самой болезни. Если болезнь такова, что медицинская помощь может существенно облегчить состояние больного, то вероятность получить полную регистрацию больше, чем в случае болезни, при которой врач не в силах облегчить страдания. Так, сплинектомия может оказать существенную помощь при наследственной гемолитической желтухе, и если один из членов семьи, в которой гнездится болезнь, подвергся операции, то весьма возможно, что он начнет побуждать и других членов семьи обратиться к помощи врача. С другой стороны, при множественном нейрофиброматозе мало чем можно помочь, и если в этом убедился один из членов семьи, то весьма вероятно, что он отговорит своих родичей от обращения к медицине.

2. Случайный отбор семей с определенным типом брака. В табл. 48 собраны данные о поле и состоянии дентина у потомков 31 семьи, состоящих под наблюдением клиники по наследственным заболеваниям при Мичиганском университете. Эти семьи были отобраны на основании двух критериев: 1) наличие по крайней мере двух детей и 2) наличие у одного из родителей опалесцирующего дентина, отчего зубы сильно просвечивают, бесцветны и хрупки. Хотя наличие опалесцирующего дентина не является исключительно редким признаком, все же его нельзя считать обычным явлением. Он, по-видимому, представляет собой следствие недостаточного питания. Поскольку попадают семьи, в которых этот признак встречается более чем у одного

члена, возника
следству. Есл
что опалесцир
же характер
Соотношени
вание считать
сколько болезн
ным типом бр
следования, б
рецессивной го
томков таких
вит 1:1.

Эти семьи
тического изу
ребенка. На п
временно обе
влекать внимани
для взрослых;
могут попасть
дения о родите
практикующег

Распределен
имеет опалес

Число членов семьи

2
3
4
5
7
8
10

Итого

Рассмотри
взятия выбор
врачебный ос
распространяе
пораженных

члена, возникает мысль, что он, возможно, передается по наследству. Если этот признак наследственный и если принять, что опалесцирующий дентин обусловлен одним геном, то каков же характер наследования?

Соотношение больных и здоровых в этих семьях дает основание считать этот ген простым доминантом. Если это так и поскольку болезнь встречается не столь уж часто, наиболее обычным типом брака, который мог бы пролить свет на способ наследования, был бы брак между гетерозиготой и здоровой рецессивной гомозиготой. Следовало бы ожидать, что среди потомков таких браков соотношение больных к здоровым составит 1 : 1.

Эти семьи первоначально могли быть включены в поле генетического изучения из-за обнаружения больного родителя или ребенка. На практике может встретиться любая или даже одновременно обе эти возможности; например, взрослые могли привлечь внимание зубного врача, практикующего в поликлинике для взрослых; сходным образом дети независимо от взрослых могут попасть под наблюдение в детской поликлинике; или сведения о родителях или детях могут быть получены через частного практикующего врача.

Таблица 48

Распределение членов 31 семьи, в которых один из родителей имеет опалесцирующий дентин, по полу и по состоянию дентина

Число членов семьи	Число семей	Потомки мужского пола		Потомки женского пола	
		здоровые	пораженные	здоровые	пораженные
2	13	9	4	7	6
3	5	5	4	4	2
4	4	5	3	3	5
5	6	7	7	9	7
7	1	3	1	1	2
8	1	2	2	2	2
10	1	1	4	2	3
Итого	31	32	25	28	27

Рассмотрим, что может случиться при следующем порядке взятия выборки. Допустим, что производится массовый зубо-врачебный осмотр взрослых; допустим далее, что этот осмотр распространяется на все население, т. е. что он захватывает всех пораженных взрослых. Тогда мы могли бы установить все

браки, в которых один из родителей имеет опалесцирующий дентин. Это было бы равносильно случайной выборке семей, возникших от брака гетерозиготы со здоровой гомозиготой. Мы оставим в стороне те сибсы, членами которых являются сами родители, и сосредоточим свое внимание лишь на потомках этих родителей. Освидетельствование детей, происшедших от каждого из таких браков, позволит выявить семьи, в которых нет ни одного ребенка с опалесцирующим дентином, а также такие семьи, где все дети имеют опалесцирующий дентин. Табл. 48 служит примером того, что можно получить в результате такой процедуры, с той оговоркой, что из нее исключены ради удобства все однодетные семьи.

Таблица 49

Проверка гипотезы отношения 1 : 1 для пораженных и нормальных потомков среди 31 сибса, у которых один из родителей поражен болезнью

Потомки	Нормальные	Пораженные	Всего	χ^2	Число степеней свободы	p
Мужского пола						
Наблюдение . .	32,0	25,0	57	0,860	1	
Математическое ожидание . .	28,5	28,5	57			
Женского пола						
Наблюдение . .	28,0	27,0	55	0,018	1	
Математическое ожидание . .	27,5	27,5	55			
Всего . .						
Наблюдение . .	60,0	52,0	112	0,571	1	> 0,30
Математическое ожидание . .	56,0	56,0	112			

Среди 112 потомков, внесенных в табл. 48, 52 имели опалесцирующий дентин. Исходя из нашей гипотезы, что ген является простым доминантом и что все супружеские пары состоят из гетерозиготы и здоровой гомозиготы, мы должны ожидать наличия поражений у 56 детей. В какой мере это отклонение от теоретического отношения 1 : 1 является значимым, можно судить по величине χ^2 (табл. 49 и 50). Следует принять во внимание, что $\chi^2 = 0,571$ было получено из общей сводки и что мы имеем лишь одну степень свободы.

На основании табл. 34 (см. гл. XIII) можно сказать, что имеется больше 3 шансов из 10 за то, что величина χ^2 , бóльшая найденной, может возникнуть чисто случайно, если бы гипотеза о простом доминантном наследовании оказалась справедливой. Очевидно, что такое отклонение от гипотезы нельзя считать значимым. Интересно выяснить, является ли материал однородным, т. е. проявляется ли отношение 1:1 у обоих полов. Простую проверку однородности можно произвести, определив χ^2 отдельно для лиц каждого пола. Разница между суммой таких χ^2 и тем χ^2 , который получен для всего материала в целом, сама представляет величину χ^2 с числом степеней свободы, равным разности между суммой степеней свободы, связанных с каждой из частей, и той, которая связана с общеитоговым χ^2 . Мы находим, что в данном случае это χ^2 , которое называют « χ^2 неоднородности», равно 0,307 с одной степенью свободы. Ясно, что материал в отношении к полу однороден, и можно утверждать, что эти данные находятся в согласии с тем их поведением, какое мы вправе ожидать при простом аутосомном доминантном наследовании.

Таблица 50

Однородность по полу (см. табл. 49)

Источники	χ^2	Число степеней свободы	p
Суммы	0,878	2	$> 0,50$
Всего	0,571	1	$> 0,30$
Неоднородность . . .	0,307	1	$> 0,50$

3. Регистрация благодаря пораженным индивидуумам. Очень редко представляется возможность произвести случайную выборку семей при изучении наследования какого-нибудь редкого признака, а если такая возможность и представится, то обычно в связи с редко встречающимися доминантными генами.

Чаще случается, что мы узнаем о семьях, обнаруживающих наследственный или предположительно наследственный патологический признак вследствие того, что какой-либо из пораженных членов семьи привлекает внимание врача. При отборе пораженных лиц следует учитывать два источника систематических погрешностей в собранных данных: 1) пропуск при рецессивном наследовании семей с гетерозиготными родителями, у которых, однако, не оказалось пораженных детей; 2) такие сдвиги в вероятностях, которые могут возникнуть в силу регистрации семей с различным числом пораженных особей. Сперва

мы рассмотрим случай полной регистрации, а затем случай неполной регистрации.

Полная регистрация. Атаксия Фридрейха — дегенеративное неврологическое расстройство заднего и боковых столбов спинного мозга, характеризуемое атаксией (потерей координации мышц), дизартрией (нечленораздельностью речи), *pes cavus* (чрезмерная вогнутость ступни), нистагмом и боковым искривлением позвоночника. Возраст, в котором проявляется эта болезнь, и ее распределение среди семей заставляют предполагать, что она связана как с доминантным, так и с рецессивным наследованием (см. табл. 4).

Шёгрэн [11] изучил все случаи «наследственной атаксии», зарегистрированные в крупных больницах Швеции приблизительно за 40-летний период, кончая 1941 г. Он обнаружил 188 случаев этой болезни в 118 семьях. Из этих 188 случаев 100 относились к 63 семьям, в которых оба родителя были здоровы и распространение болезни было ограничено одной группой братьев — сестер, что давало повод предполагать рецессивное наследование. Эти, по-видимому, рецессивные случаи показаны в табл. 51. Чтобы выяснить, согласуются ли эти данные с гипотезой единичного рецессивного гена, мы должны допустить, что каков бы ни был тип наследования, он одинаков для всех семей. На этом допущении основаны все методы, которые излагаются ниже; и, как мы видели на примере пигментного ретинита, это допущение не всегда оправдано.

Простейшим методом анализа этого материала является метод, известный под разными названиями: *метод Аперта, прямой метод* или *априорный метод* [9]. Основа этого метода состоит в следующем: если мы имеем дело с редко встречающимся рецессивным геном, то большинство пораженных особей получится от браков между двумя гетерозиготами. Вероятность иметь от такого брака ребенка, пораженного болезнью, $p = \frac{1}{4}$, а вероятность иметь здорового ребенка $(1 - p) = \frac{3}{4}$. Как уже говорилось выше, бином $(p + q)^s$ выражает вероятности получения 0, 1, . . . , s пораженных потомков в группах братьев — сестер, состоящих из s лиц; вероятность же того, что в семье, насчитывающей s детей, будет по крайней мере один больной ребенок, точно равна $(1 - q^s)$, где q^s — вероятность того, что среди s детей не будет ни одного больного. Следовательно, в том случае, когда исследуются только такие группы братьев — сестер, в которых имеется по меньшей мере один пораженный ребенок, следует ожидать, что относительная частота пораженных детей будет равна $p/(1 - q^s)$. Математическое же ожидание числа пораженных детей $E(a_s)$ в семьях, состоящих из

s детей, просто

Общее ожидае

где f_s — часто

Распре

№ семьи	Число детей
1	4
1A	6
2	5
3	11
4	9
5	6
6	10
6A	5
7	2
8	6
8A	3
9	4
10	9
11	7
12	5
13	1
14	12
15	1
16	6
17	4
18	6

Всего . . . 12
Общие ито

* Число проба

s детей, просто в s раз больше этой величины, т. е.

$$E(a_s) = \frac{sp}{1 - q^s}.$$

Общее ожидаемое число детей, пораженных болезнью, равно

$$E(a) = \sum_s \frac{sp}{1 - q^s} f_s, \quad (\text{XIV. 3.1})$$

где f_s — частота семей, имеющих s детей.

Таблица 51

Распределение по семьям 100 больных, страдающих атаксией Фридрейха

№ семьи	Число детей	Число пораженных	Число пробандов*	№ семьи	Число детей	Число пораженных	Число пробандов	№ семьи	Число детей	Число пораженных	Число пробандов
1	4	1	1	19	3	1	1	39	2	1	1
1A	6	1	1	20	3	2	2	40	7	1	1
2	5	2	1	20A	5	2	2	41	8	1	1
3	11	5	1	21	5	2	2	42	3	1	1
4	9	2	1	22	4	1	1	43	2	1	1
5	6	3	1	23	3	1	1	44	5	2	2
6	10	5	5	24	4	1	1	45	4	1	1
6A	5	1	1	25	5	1	1	46	2	1	1
7	2	2	2	26	3	3	1	47	3	1	1
8	6	2	2	27	6	2	1	48	2	1	1
8A	3	1	0	28	3	1	1	49	2	1	1
9	4	1	1	29	9	3	2	50	4	2	1
10	9	2	1	30	5	1	1	51	10	1	1
11	7	2	1	31	3	1	1	51A	2	1	0
12	5	2	2	32	4	1	1	53	8	1	1
13	1	1	1	33	3	1	1	54	9	1	1
14	12	6	4	34	1	1	1	55	6	1	1
15	1	1	1	35	5	1	1	56	7	1	1
16	6	3	1	36	2	1	1	57	1	1	1
17	4	2	2	37	4	1	1	58	11	1	1
18	6	3	2	38	3	1	1	58A	7	1	0
Всего . . .	122	48	32		83	29	25		105	23	20
Общие итоги	310	100	77

* Число пробандов показывает, сколько раз семья была зарегистрирована.

Проверка соответствия данных наблюдения гипотезе заключается в сопоставлении наблюдаемого и ожидаемого общего числа пораженных с квадратическим отклонением последнего. Квадратическое отклонение ожидаемого общего числа пораженных равно квадратному корню из общей дисперсии, полученной путем сложения частных дисперсий для семей с разным числом членов, взвешенных их частотами. Частные компоненты общей дисперсии получают по формуле

$$\sigma_s^2 = \frac{spq}{1 - q^s} - \frac{s^2 p^2 q^2}{(1 - q^s)^2} \quad (\text{XIV. 3.2})$$

Ожидаемое число пораженных болезнью детей и дисперсии для наиболее обычных размеров семьи, а также значения p даны в табл. 52.

Таблица 52

Математическое ожидание числа пораженных болезнью потомков и дисперсии для семей с разным числом детей, определенные априорным методом, где p — вероятность того, что потомок окажется пораженным [8]

Число членов семьи	$p=0,5$	σ_s^2	$p=0,25$	σ_s^2	Число членов семьи	$p=0,5$	σ_s^2	$p=0,25$	σ_s^2
2	1,333	0,222	1,1428	0,122	9	4,509	2,215	2,4328	1,380
3	1,715	0,490	1,2973	0,263	10	5,005	2,478	2,649	1,592
4	2,134	0,782	1,4628	0,420	11	5,503	2,737	2,871	1,805
5	2,581	1,082	1,6389	0,592	12	6,001	2,992	3,098	2,020
6	3,047	1,379	1,8248	0,776	13	6,5	3,245	3,329	2,234
7	3,527	1,667	2,0196	0,970	14	7,0	3,497	3,563	2,446
8	4,015	1,945	2,2225	1,172	15	7,5	3,748	3,801	2,658

Если применить этот метод к данным Шёгрена, исключив семьи с одним ребенком, то окажется, что математическое ожидание общего числа пораженных потомков в предположении простого рецессивного наследования равно 100,49, а квадратическое отклонение равно 6,24 (табл. 53). Разность между наблюдаемым общим числом пораженных детей — 96 — и математическим ожиданием подобных детей меньше квадратического отклонения. Ясно, что такую разность нельзя считать значимой.

В качестве аргумента против этого метода указывают на то, что мы заранее устанавливаем величину p , а затем проверяем ее соответствие гипотезе. В сущности было бы правильнее оценить истинное относительное число пораженных болезнью детей на основании собранного материала, а затем проверить соответствие полученной величины ожидаемой на основании одной или

Исследование шё
случаев ат

Число членов семьи

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

Всего

* Квадратическое

многих различ
9/16 и т. д.). Хо
ный на методе
ляет нам опре
к интервалу оп
ная оценка. В о
ного, были пол
которыми мы по
из ряда семей с
которых имеетс
Пусть p — отно
относительное ч
шим числом де
всех семей раз
лезнью детей р
содержит p в ст

Биномиальны
нале. у нас прин

Таблица 53

Исследование шёгреновских 59 sibсов с одним или большим числом случаев атаксии Фридрейха при помощи априорного метода (семьи с одним ребенком исключены)

Число членов семьи	Число семей	Число пораженных		Дисперсия
		наблюдение	ожидание	
2	8	9	9,142	0,976
3	11	14	14,270	2,893
4	9	11	13,165	3,780
5	9	14	14,750	5,328
6	7	15	12,774	5,432
7	4	5	8,078	3,830
8	2	2	4,445	2,344
9	4	8	9,731	5,520
10	2	6	5,298	3,184
11	2	6	5,742	3,610
12	1	6	3,098	2,020
Всего	59	96	100,493	38,967 *

* Квадратическое отклонение $= \sqrt{38,967} = 6,242$.

многих различных генетических гипотез (например, $1/16$, $1/4$, $9/16$ и т. д.). Холден [5] построил метод исследования, основанный на методе максимального правдоподобия, который позволяет нам определить, принадлежит ли значение параметра к интервалу определенной длины, внутри которого лежит данная оценка. В основу метода, получившего название *апостериорного*, были положены следующие рассуждения (обозначения, которыми мы пользуемся, введены Холденом): материал состоит из ряда семей с числом детей, равным s ($s = 2, \dots, S$), среди которых имеется r пораженных болезнью потомков ($r = 1, \dots, s$). Пусть p — относительное число пораженных детей, $q = 1 - p$ — относительное число здоровых детей и a_{rs} — число семей с общим числом детей s , из которых r поражены болезнью. Для всех семей размера s вероятность наличия r пораженных болезнью детей равна тому члену биномиального ряда¹, который содержит p в степени r , т. е.

$$\binom{s}{r} p^r q^{s-r}.$$

¹ Биномиальные коэффициенты обозначены здесь и дальше, как в оригинале. У нас принята перевернутая форма $\binom{r}{s}$. — Прим. перев.

Однако материал представляет собой выборку не по всем семьям, а лишь по тем, в которых имеется хотя бы один пораженный ребенок. Так как вероятность того, что в семье, в которой s детей, имеется по крайней мере один больной ребенок, равна $(1 - q^s)$, то вероятность того, что в семье из s детей, в которой не менее одного больного ребенка, в действительности r больных детей, равна

$$\frac{\binom{s}{r} p^r q^{s-r}}{1 - q^s}.$$

Материал состоит из a_{rs} таких семей для каждой пары значений r и s , и нам требуется оценить p так, чтобы получить наибольшее правдоподобие для ряда данных, полученных наблюдением. Функция, максимум которой требуется найти, равна

$$L = \prod_{s=2}^s \prod_{r=1}^s \left[\frac{\binom{s}{r} p^r q^{s-r}}{1 - q^s} \right]^{a_{rs}}.$$

Общепринятый метод определения максимума такого выражения дан выше (см. гл. XIII, п. 2). Мы замечаем, что

$$\lg L = \sum_s \sum_r [r \lg p + (s - r) \lg q - \lg(1 - q^s)] a_{rs} + \text{const},$$

и, дифференцируя этот логарифм по p , получим

$$\frac{d(\lg L)}{dp} = \sum_s \sum_r \left[\frac{r}{pq} - \frac{s}{q} - \frac{sq^{s-1}}{1 - q^s} \right] a_{rs}.$$

Решение мы находим таким образом: приравняв полученное выражение нулю, получаем

$$\sum_s \sum_r \left[\frac{r}{pq} - \frac{s}{q} - \frac{sq^{s-1}}{1 - q^s} \right] a_{rs} = 0,$$

откуда

$$\sum_s \sum_r \frac{ra_{rs}}{pq} = \sum_s \sum_r \left[\frac{s}{q} + \frac{sq^{s-1}}{1 - q^s} \right] a_{rs} = \sum_s \sum_r \frac{sa_{rs}}{q(1 - q^s)}.$$

Далее мы замечаем, что $\sum_s \sum_r ra_{rs}$ — это число всех пораженных детей, скажем R , и $\sum_r a_{rs}$ — число групп братьев — сестер из s детей независимо от числа пораженных, назовем его n_s ; тогда, суммируя по r и по s и отбрасывая q , входящее во все знаменатели, получим

$$\frac{R}{p} = \sum_s \frac{sn_s}{1 - q^s}. \quad (\text{XIV. 3.3})$$

Проверка соответствия этих данных гипотезе производится путем сравнения ожидаемого относительного числа пораженных с оценкой p , основанной на выборке. Значимость любого расхождения между этими двумя относительными числами определяется по квадратическому отклонению оцененного относительного числа. Последнее, как можно показать, равно

$$\frac{1}{\sigma} = \sqrt{\frac{R}{p^2 q} - \sum_s \frac{s^2 n_s q^{s-2}}{(1-q^s)^2}}. \quad (\text{XIV. 3.4})$$

Для того чтобы из данных Шёгрена получить оценку p по методу максимального правдоподобия, мы заметим, что, выписав подробно выражение (XIV.3.3), мы получим:

$$\frac{R}{1-q} = \frac{2n_1}{1-q^2} + \frac{3n_2}{1-q^3} + \frac{4n_3}{1-q^4} + \dots + \frac{12n_{12}}{1-q^{12}},$$

откуда

$$R = \frac{2n_1}{1+q} + \frac{3n_2}{1+q+q^2} + \frac{4n_3}{1+q+q^2+q^3} + \dots + \frac{12n_{12}}{1+q+q^2+q^3+\dots+q^{10}+q^{11}}.$$

Если в эту формулу подставить значения, полученные Шёгренем, то

$$\begin{aligned} 96 = & \frac{16}{1+q} + \frac{33}{1+q+q^2} + \frac{36}{1+q+q^2+q^3} + \frac{45}{1+\dots+q^4} + \\ & + \frac{42}{1+\dots+q^5} + \frac{28}{1+\dots+q^6} + \frac{16}{1+\dots+q^7} + \frac{36}{1+\dots+q^8} + \\ & + \frac{20}{1+\dots+q^9} + \frac{22}{1+\dots+q^{10}} + \frac{12}{1+\dots+q^{11}}. \end{aligned}$$

Это уравнение можно решить методом последовательных приближений или по «методу ложного положения». Последний метод, хотя и несколько менее точный, вообще говоря, быстрее приводит к цели. Если в качестве первого приближения подставить значение $q = 0,76$, то правая часть формулы даст сумму, равную 98,433, которая, очевидно, выше числа пораженных, даваемого наблюдением, из чего следует, что указанная выше оценка q занижена. Если в качестве второго испытания подставим значение $q = 0,77$, то правая часть окажется равной 96,401 и наше приближенное значение окажется опять слишком мало. Если же придать q значение 0,78, то для суммы в правой части мы получим 94,401. Отсюда ясно, что q лежит между 0,77 и 0,78. Линейная интерполяция дает $q = 0,772$ и, следовательно, $p = 0,228$. Квадратическая ошибка этой оценки равна 0,0295, и нетрудно установить, что теоретическое

относительное число лежит внутри обычного общепринятого интервала—оценки плюс-минус удвоенная квадратическая ошибка. Мы можем утверждать, что данные наблюдения не расходятся с ожидаемой величиной, выведенной в предположении одного аутосомного рецессивного гена.

Читатель должен иметь в виду, что формулы (XIV.3.1) и (XIV.3.3), а также (XIV.3.2) и (XIV.3.4) алгебраически равнозначны. Следовательно, различие между априорным и апостериорным методом по существу лишь логическое. При априорном методе вычисление относительного числа пораженных уже включает ожидаемую величину; это равнозначно тому, что мы вводим значение параметра в вычисление относительного числа пораженных. При апостериорном методе в таком допущении нет необходимости.

Неполная регистрация. Можно представить себе два общих метода сбора материала, которые приведут к неполному отбору. Допустим, что кто-нибудь захотел бы ограничить исследование лишь теми семьями с атаксией Фридрейха, в которых все пробанды были бы одного и того же возраста и были бы зарегистрированы в больницах в течение одного и того же года. Это привело бы к обнаружению лишь одного больного в каждой семье, если не считать многоплодных родов, и лишь в тех семьях, в которых больные имеют указанный возраст. Этот метод был назван *единичной регистрацией*, или *единичным отбором*, по основаниям, не требующим разъяснений. С другой стороны, можно было бы построить свое исследование так, чтобы оно охватывало все случаи, зарегистрированные за длительный период времени, но лишь в некоторых избранных нами больницах. Мы можем принять, что все больные, страдающие атаксией Фридрейха, попадут в течение своей жизни в какую-либо больницу и что больные, связанные родством, вероятнее всего окажутся в одной и той же больнице. Таким образом, если бы материал собирался этим путем, то могло бы случиться, что несколько членов одной семьи попали бы в выборку независимо один от другого, однако это, вероятно, имело бы место не во всех случаях, и весьма маловероятно, чтобы все пораженные во всех семьях оказались зарегистрированными. При таком множественном отборе, если мы собираем материал сами, то мы можем точно знать, сколько пораженных болезнью членов одной и той же семьи были пробандами; если же сбор материала производится другими лицами, то мы можем иметь лишь смутное представление о том, какова вероятность, что какой-либо пораженный индивидуум окажется зарегистрированным.

Если на регистрацию взглянуть с точки зрения теории вероятностей, то указанная выше вероятность может принять любое значение между нулем и единицей. Если она равна еди-

нице, т. е. регистрация нуль, оче-
единичны
ния, при
жуточном
соответств
ции (непо
падет в в
вероятнос
Иначе гов
стрировать
ним лишь
системати
зарегистри
дали больш
то, чтобы
для едини
Един
среди кото
рована пр
способами.
то $(1 - k)$
зарегистри
шая r боль
ность того,
крайней ме
ции из сем
размером
один раз, р
женными
мере один
с сочленов
Если k стре
ность для с
ной хотя бы
мы видим, ч
числу ее бо
соответствен
них, общее
и общее чи
число

нице, т. е. если каждый больной обязательно регистрируется, то регистрация является полной. Другое предельное значение — нуль, очевидно, никогда в действительности не встречается, но единичный отбор можно рассматривать как пример положения, при котором вероятность стремится к нулю. Любому промежуточному значению между этими предельными положениями соответствует многократный отбор. При частичной регистрации (неполной) и постоянной вероятности того, что больной попадет в выборку — чем больше в семье больных, тем больше вероятность, что такая семья окажется зарегистрированной. Иначе говоря, мы имеем больше шансов обнаружить и зарегистрировать семью с тремя, скажем, больными, чем семью с одним лишь больным. Это представляет собой еще один источник систематических ошибок, не считая того, что мы не в состоянии зарегистрировать такие браки, которые могли бы дать, но не дали больных детей. Мы рассмотрим методы, направленные на то, чтобы обойти эти систематические погрешности, отдельно для единичного и для многократного отбора.

Единичный отбор. Рассмотрим семью с s детьми, среди которых r больных. Эта семья могла бы быть зарегистрирована при единичном отборе одного больного r различными способами. Если вероятность зарегистрировать больного равна k , то $(1 - k)$ — вероятность того, что отдельный больной не будет зарегистрирован. Отсюда вероятность того, что семья, содержащая r больных, не попадет в выборку, равна $(1 - k)^r$, а вероятность того, что семья с r больными будет зарегистрирована по крайней мере один раз, равна $[1 - (1 - k)^r]$. В целой популяции из семей по s детей в каждой вероятность того, что семья размером s с r больными будет зарегистрирована хотя бы один раз, равна произведению вероятности, что семья с r пораженными особями окажется зарегистрированной по крайней мере один раз, на вероятность того, что в семье, состоящей из s сочленов, будет r больных, или $[1 - (1 - k)^r] \binom{s}{r} p^r q^{s-r}$.

Если k стремится к нулю, как при единичном отборе, то вероятность для семьи объема s с r больными быть зарегистрированной хотя бы один раз стремится к величине $kr \binom{s}{r} p^r q^{s-r}$, и мы видим, что вероятность регистрации семьи пропорциональна числу ее больных членов. Если мы обозначим через a_{rs} , R и n_s соответственно число семей с s детьми и r пораженными среди них, общее число зарегистрированных больных (т. е. $\sum_s \sum_r r a_{rs}$) и общее число семей с s детьми (т. е. $\sum_s a_{rs}$), то ожидаемое число семей с s детьми и r пораженными среди них равно

вероятности, что такая семья будет зарегистрирована по крайней мере один раз, умноженной на некоторую постоянную величину c , подлежащую определению, т. е.

$$E(a_{rs}) = ckr \binom{s}{r} p^r q^{s-r},$$

которое можно переписать в виде

$$E(a_{rs}) = cksp \binom{s-1}{r-1} p^{r-1} q^{s-r}.$$

Ожидаемое же число семей с s детьми независимо от числа больных будет равно

$$E\left(\sum_r a_{rs}\right) = E(n_s) = cksp \sum_r \binom{s-1}{r-1} p^{r-1} q^{s-r}.$$

Но так как

$$\sum_r \binom{s-1}{r-1} p^{r-1} q^{s-r} = (p+q)^{s-1} = 1,$$

и, следовательно,

$$E(n_s) = cksp,$$

то мы можем написать

$$E(a_{rs}) = n_s \binom{s-1}{r-1} p^{r-1} q^{s-r}.$$

Если теперь применить метод максимального правдоподобия, то в качестве функции правдоподобия получим

$$L = \prod_s \prod_r \left[\binom{s-1}{r-1} p^{r-1} q^{s-r} \right]^{a_{rs}},$$

откуда

$$\lg L = \sum_s \sum_r [(r-1) \lg p + (s-r) \lg q] a_{rs} + \text{const},$$

где постоянной можно снова пренебречь, поскольку она не включает p . Далее,

$$\frac{d(\lg L)}{dp} = \sum_s \sum_r \left[\frac{r}{pq} - \frac{1}{p} - \frac{s}{q} \right] a_{rs} = 0.$$

Решая уравнение, находим

$$\sum_s \sum_r r a_{rs} = \sum_s \sum_r a_{rs} + p \left[\sum_s \sum_r s a_{rs} - \sum_s \sum_r a_{rs} \right]$$

$$p = \frac{\sum_s \sum_r r a_{rs} - \sum_s \sum_r a_{rs}}{\sum_s \sum_r s a_{rs} - \sum_s \sum_r a_{rs}}.$$

Однако $\sum_s \sum_r r a_{rs} = R$; $\sum_s \sum_r a_{rs}$ равно общему числу зарегистрированных семей, скажем N , и $\sum_s \sum_r s a_{rs}$ равно общему числу зарегистрированных детей, скажем T . Таким образом,

$$p^* = \frac{R - N}{T - N}. \quad (\text{XIV. 3.5})$$

Дисперсию этой оценки можно получить следующим образом. Так как

$$\frac{d(\lg L)}{dp} = \sum_s \sum_r \left[\frac{r}{pq} - \frac{1}{p} - \frac{s}{q} \right] a_{rs},$$

$$\frac{d^2(\lg L)}{dp^2} = \sum_s \sum_r \left[\frac{r}{pq^2} - \frac{r}{p^2q} + \frac{1}{p^2} - \frac{s}{q^2} \right] a_{rs},$$

или

$$\frac{d^2(\lg L)}{dp^2} = \frac{R}{pq^2} - \frac{R}{p^2q} + \frac{N}{p^2} - \frac{T}{q^2} = \frac{N - T}{pq}.$$

Но

$$\sigma^2 = \left\{ -E \left[\frac{d^2(\lg L)}{dp^2} \right] \right\}^{-1},$$

и, заменяя p и q их математическими ожиданиями, мы получим

$$\sigma^2 = \frac{(T - R)(R - N)}{(T - N)^3}. \quad (\text{XIV. 3.6})$$

Проверка значимости отклонения оценки от теоретически выведенного относительного числа производится так же, как при полной регистрации, т. е. об отклонении мы судим по квадратической ошибке оцененного относительного числа. Условным уровнем установления значимости служит отклонение от оценки на две и большее число квадратических ошибок.

Многократный отбор. Как было отмечено выше, путем многократного отбора можно получить два ясно отличных от другого типа данных. В одном случае каждый пропит, или пробанд, точно установлен, и, следовательно, нам известно число независимых регистраций в каждой семье. В другом случае, который обычно имеет место, когда используются данные, полученные из медицинской литературы, число независимых регистраций неизвестно, и мы в лучшем случае распола-

гаем неопределенными указаниями на вероятность того, что пораженное лицо окажется зарегистрированным. Методы, пригодные для обработки данных, полученных первым способом, были созданы Фишером [4] и Бейли [1]. Однако эти методы не так-то просто объяснить и не так-то просто использовать; к тому же второй случай встречается в настоящее время чаще, поэтому мы ограничимся рассмотрением одного лишь второго случая.

Метод, приспособленный к исследованию данных, когда известно, что регистрация представляется неполной, был построен Холдэном [6]. Мы видели, что вероятность того, что семья численностью в s сочленов будет зарегистрирована хотя бы один раз, равна

$$[1 - (1 - k)^r] \binom{s}{r} p^r q^{s-r},$$

где k — вероятность того, что какое-либо отдельное лицо окажется зарегистрированным. Математическое ожидание числа семей с s детьми, среди которых будет r пораженных, равно некоторому кратному с постоянным множителем от предыдущей вероятности, или (пользуясь теми же обозначениями) равно

$$E(a_{rs}) = c [1 - (1 - k)^r] \binom{s}{r} p^r q^{s-r},$$

где c — постоянная величина, которую нужно определить. Но так как общее число семей с s детьми будет вместе с тем суммой таких семей, в которых насчитывается по 1, ..., s пораженных детей, то

$$n_s = c \sum_{r=1}^s \binom{s}{r} [1 - (1 - k)^r] p^r q^{s-r}.$$

Мы решаем уравнение относительно c следующим образом:

$$n_s = c \left[\sum_{r=1}^s \binom{s}{r} p^r q^{s-r} - \sum_{r=1}^s (1 - k)^r \binom{s}{r} p^r q^{s-r} \right];$$

но

$$\sum_{r=1}^s \binom{s}{r} p^r q^{s-r} = \sum_{r=0}^s \binom{s}{r} p^r q^{s-r} - q^s = 1 - q^s$$

и

$$\sum_{r=1}^s \binom{s}{r} (1 - k)^r p^r q^{s-r}$$

равно

$$(1 - kp)^s - q^s,$$

откуда

$$n_s = c [1 - (1 - kp)^s],$$

или

Таким об

Наши
величин

или

$$\lg L = \sum_s$$

Далее,

$$\sum_s \sum_r$$

где $n_s = \sum_r$

Провер
чае заклю
нительно
ванной на
квадратиче
вольно гро

$$\frac{1}{\sigma} = V$$

или

$$c = \frac{n_s}{1 - (1 - kp)^s}.$$

Таким образом,

$$E(a_{rs}) = \frac{\binom{s}{r} [1 - (1 - k)^r] p^r q^{s-r} n_s}{1 - (1 - kp)^s}.$$

Наши данные состоят из ряда значений a_{rs} для различных величин r и s ; следовательно, функция правдоподобия будет

$$L = \prod_s \prod_r \left\{ \frac{\binom{s}{r} [1 - (1 - k)^r] p^r q^{s-r}}{1 - (1 - kp)^s} \right\}^{a_{rs}},$$

или

$$\lg L = \sum_s \sum_r \{r \lg p + (s - r) \lg q - \lg [1 - (1 - kp)^s]\} a_{rs} + \text{const.}$$

Далее,

$$\begin{aligned} \frac{d(\lg L)}{dp} &= \sum_s \sum_r \left[\frac{r}{pq} - \frac{s}{q} - \frac{ks(1 - kp)^{s-1}}{1 - (1 - kp)^s} \right] a_{rs} = 0, \\ \sum_s \sum_r \frac{ra_{rs}}{pq} &= \sum_s \sum_r \left\{ \frac{s[1 - (1 - kp)^{s-1}(1 - k)]}{q[1 - (1 - kp)^s]} \right\} a_{rs}, \\ \frac{R}{p} &= \sum_s \sum_r \left[\frac{1 - (1 - kp)^{s-1}(1 - k)}{1 - (1 - kp)^s} \right] sa_{rs}, \\ \frac{R}{p} &= \sum_s \left[\frac{1 - (1 - kp)^{s-1}(1 - k)}{1 - (1 - kp)^s} \right] sn_s, \end{aligned} \quad (\text{XIV. 3.7})$$

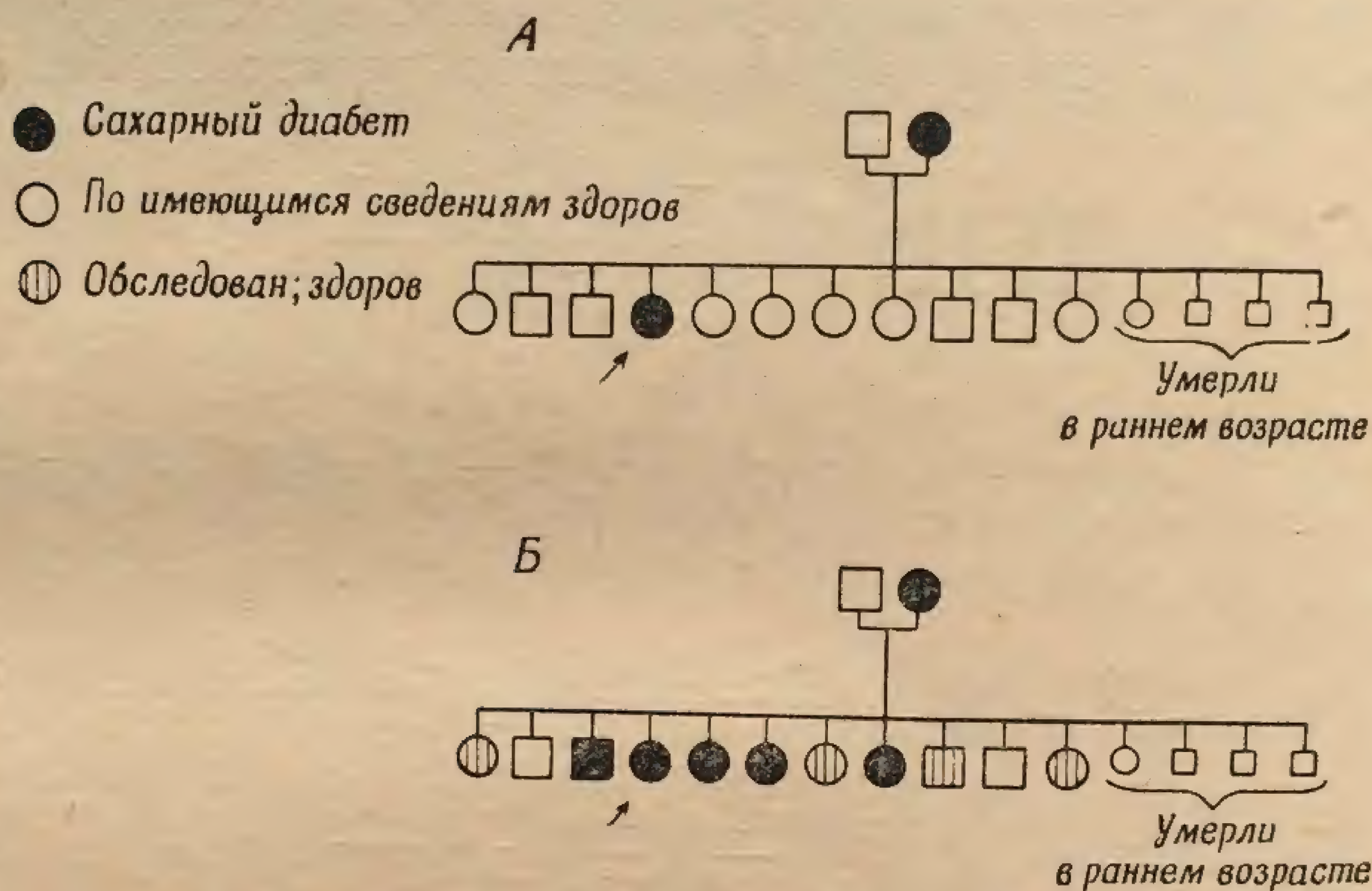
где $n_s = \sum_r a_{rs}$.

Проверка соответствия наших данных гипотезе и в этом случае заключается в сопоставлении теоретически ожидаемого относительного числа пораженных с оценкой величины p , основанной на конкретном материале. О значимости мы судим по квадратической ошибке оценки; эта ошибка определяется довольно громоздкой формулой

$$\begin{aligned} \frac{1}{\sigma} &= \sqrt{\frac{\sum_s sn_s}{pq} + \frac{k(q - p + kp^2)}{pq} \sum_{s=2} \frac{(1 - kp)^{s-2} sn_s}{1 - (1 - kp)^s} -} \\ &\quad - k^2 \sum_{s=2} \frac{(1 - kp)^{s-2} s^2 n_s}{[1 - (1 - kp)^s]^2}. \end{aligned} \quad (\text{XIV. 3.8})$$

Читателю предоставляется удостовериться самому, что оба случая, $k = 1$ и $k = 0$, действительно являются предельными для этого более общего случая.

Если вновь обратиться к данным Шёгрена (табл. 51), то станет очевидным, что регистрация не была полной, так как только 73 случая из 96 были зарегистрированы независимо. Однако эти данные заставляют предполагать очень высокую вероятность того, что пораженные лица окажутся зарегистрированными. Допустим,



Фиг. 43. Родословная семьи с сахарным диабетом до (А) и после (Б) обследования родственников пробанда на толерантность к глюкозе.

что за вероятность взятия на учет k мы приняли 0,80. При таком допущении оценка по принципу максимального правдоподобия, получаемая при решении уравнения (XIV.3.7) по методу ложного положения и при помощи интерполяции между двумя возможно более близкими значениями, дает значение $p^* = 0,211$ с квадратической ошибкой 0,0287. Расхождение между теоретической относительной величиной и оценкой равно $0,250 - 0,211 = 0,039$ и его явно нельзя считать значимым.

4. Характер генетического материала. В литературе по медицинской генетике очень часто можно встретить весьма тщательно собранный материал, представленный, однако, с полным пренебрежением к основным требованиям, изложенным нами в последних двух главах. С другой стороны, можно встретить старательно разработанную статистическую сводку данных, достоверность которых весьма сомнительна. Следует всегда иметь в виду, что самые утонченные статистические методы не могут застраховать

нас от систематических ошибок и неточностей, присущих плохому материалу.

Сведения, полученные путем опроса, всегда вызывают подозрения. Слишком уж часто пробанд либо не знает свою родню, либо не хочет говорить о наличии такой же или иной болезни у других своих родных. Фиг. 43 показывает, как далеко от истины могут увести сведения, полученные с чужих слов. На фиг. 43, А изображена часть родословной семьи с сахарным диабетом, построенная со слов правдивого, заинтересованного в даче правильных сведений интеллигентного пробанда, а фиг. 43, Б показывает, как обстоит дело с частотой сахарного диабета в этой семье на самом деле; последние сведения получены путем пробы на толерантность к глюкозе у большинства членов семьи, к которой принадлежал пробанд. При такой пробе выявлено еще четыре случая диабета; у некоторых из этих больных были слабо выраженные симптомы диабета, и они еще не обращались к врачу. Такой неполноты регистрации родственников больных со скрытым началом болезни можно избежать лишь при непосредственном общении с семьей.

5. Применение простых генетических гипотез к более сложным случаям. В гл. VI мы установили, что нередко гетерозиготность по какому-либо гену не выявляется, хотя ген обычно ведет себя как доминантный, а в других случаях не проявляется гомозиготность по гену, обычно рассматриваемому как рецессивный («неполная пенетрантность»). Мы установили также, что данная наследственная болезнь может проявляться в разных возрастах. Так, например, у людей с перонеальной атрофией, для которой характерно доминантное наследование, болезнь может проявиться в любом возрасте между первым и шестым десятилетием (в среднем 18,95 лет, квадратическое отклонение = 13,59 лет) [13].

В данной главе мы рассмотрели различные способы регистрации наследственных болезней и методы статистической обработки, применяемые при каждом из этих способов. Имеются болезни, наследственные в той или иной степени, при изучении которых мы можем столкнуться со всеми тремя явлениями, т. е. с неполной пенетрантностью, с изменчивым возрастом проявления и с некоторой степенью неполноты регистрации. К тому же над исследователем всегда висит угроза, что болезнь генетически гетерогенна. По-видимому, сахарный диабет может служить примером такого заболевания. Сравнительно нетрудно показать учащение случаев диабета среди родственников диабетиков.

Но уже следующая ступень — проверка соответствия данных наблюдения результатам, ожидаемым при простой менделевской схеме наследования, представляет серьезные затруднения. То, что мы имеем такое множество различных теорий,

касающихся наследования сахарного диабета, объясняется отчасти тем, что разные авторы делают различные допущения относительно участвующих в этом переменных величин (обзор литературы см. в работах [7, 12]). Генетически подход к сбору медицинских данных во многих случаях сильно способствует более ясному пониманию клинических концепций. С другой стороны, бывают и такие моменты, когда с собственно генетическим анализом данной болезни следует подождать ввиду ее недостаточной изученности. Необходимо, чтобы изучающий генетику человека представлял себе недостатки генетического подхода к материалу, над которым он работает, так же хорошо, как и все другие особенности различных приемов и методов работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey N. T. J., The estimation of the frequencies of recessives with incomplete multiple selection, *Ann. Eugenics*, 16, 215—222 (1951).
2. Bailey N. T. J., A classification of methods of ascertainment and analysis in estimating the frequencies of recessives in man, *Ann. Eugenics*, 16, 223—225 (1951).
3. Bell J., On the peroneal type of progressive muscular atrophy, *Treas. Human Inherit.*, 4, 69—140 (1935).
4. Fisher R. A., The effects of methods of ascertainment upon the estimation of frequencies, *Ann. Eugenics*, 6, 13—25 (1934).
5. Haldane J. B. S., A method for investigating recessive characters in man, *J. Genetics*, 25, 251—255 (1932).
6. Haldane J. B. S., The estimation of the frequencies of recessive conditions in man, *Ann. Eugenics*, 8, 255—262 (1938).
7. Harris H., The familial distribution of diabetes mellitus: a study of the relatives of 1,241 diabetic propositi, *Ann. Eugenics*, 15, 95—119 (1950).
8. Hogben L., An introduction to mathematical genetics, New York, W. W. Norton & Co., Inc., 1946.
9. Ludwig W., Boost C., Vergleichende Wertung der Methoden zur Analyse recessiver Erbgänge beim Menschen, *Ztschr. f. menschl. Vererb.- u. Konstitutionslehre*, 24, 577—619 (1940).
10. Sjögren T., Die juvenile amaurotische Idiotie-klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen, *Hereditas*, 14, 197—426 (1931).
11. Sjögren T., Klinische und erbbiologische Untersuchungen über die Heredoatavien, *Acta psychiat. et neurol.*, Suppl. XXVII, Copenhagen, E. Munksgaard, 1943.
12. Steinberg A. G., Wilder R. M., A study of the genetics of diabetes mellitus, *Am. J. Human Genetics*, 4, 113—135 (1952).

1. Мето
жду разли
рии челове
происхожде
которой он
считываем
Антропо
боткой мет
сходства и
следования
идет ли ре
мягкими тк
же с более
чения попу
метода, но
хранившим
метод. Сре
описания о
широко рас
ношение ш
75 называе
брахицефал
лическим.
Социоло
ляет собой
ния групп
в использо
целей, в с
обрядов и
Языкове
мам со сто
ной устной
менностью
речи) и т.
Письмен
путь, кото

ГЛАВА XV

Генетика популяций человека

1. Методы определения биологических взаимоотношений между различными группами людей. Начиная с самой зари истории человечества люди глубоко интересовались вопросом своего происхождения и связями, существующими между общиной, к которой они принадлежат, и другими общинами. Ниже мы рассматриваем классические методы подхода к этой проблеме.

Антропометрия. В основном антропометрия занимается разработкой методик количественного исследования, описывающего сходства и различия между группами населения. Эти приемы исследования можно разделить на два типа в зависимости от того, идет ли речь об измерении признаков, связанных с непрочными мягкими тканями (окраска волос и кожи, цвет глаз и т. п.), или же с более устойчивыми твердыми тканями (скелет). Для изучения популяций современного человека можно применять оба метода, но для изучения популяций, известных нам лишь по сохранившимся скелетам, единственно пригодным является второй метод. Среди различных измерений, которыми пользуются для описания отдельных индивидуумов и групп населения, наиболее широко распространенным является цефалический индекс — отношение ширины черепа к его длине. Череп с индексом меньше 75 называется *долихоцефалическим*, с индексом больше 80 — *брахицефалическим*, с промежуточными индексами — *мезоцефалическим*.

Социологическая этнография. Подход этнографов представляет собой попытку определить происхождение и взаимоотношения групп населения на основании сходств в характере культуры, в использовании определенных материалов для определенных целей, в способах обработки этих материалов, в религиозных обрядах и т. п.

Языковедение. Те, кто подходит к рассматриваемым проблемам со стороны языковедения, занимаются либо более пластичной устной речью, либо менее подверженной изменениям письменностью — сходством в корнях, в синтаксисе (в строении речи) и т. п.

Письменность. Исследование памятников письменности — путь, которым идут историки, — состоит в использовании

письменных сведений, касающихся различных народов. Там, где такие памятники существуют, и в том случае, если на их достоверность можно положиться, они представляют наилучший путь решения проблем, но, к несчастью, этим путем мы можем проникнуть в глубь времен всего лишь на несколько тысячелетий.

Недавно к этим классическим методам прибавился могущественный новый метод, который сейчас находится в середине своего развития, но его большое значение ощущается уже и сейчас. В предыдущей главе мы рассмотрели приемы, при помощи которых мы можем оценить частоту некоторых генов среди населения. При наличии подходящих наследственных признаков эти оценки позволяют охарактеризовать популяцию путем установления относительного распространения в ней тех или иных генов. Недавние блестящие завоевания иммуногенетики, о которых шла речь в гл. VIII, дают нам как раз материал, наиболее подходящий для подобных исследований, т. е. указывают ряд наследственных признаков, которые поддаются точному и быстрому изучению в больших группах населения и которые в отличие от морфологических признаков мало, а то и вовсе не испытывают на себе влияния факторов окружающей среды. Этот новый путь — изучение точного генетического состава групп населения и факторов, способных изменять этот состав, — обычно называют *генетикой популяций*.

Наличие между различными популяциями человека различий в частоте генов, обуславливающих разные группы крови, впервые было обнаружено в 1919 г. [28]. Начиная с этого времени поток сведений по этому вопросу непрерывно расширяется. В настоящий момент ведется чрезвычайно большая работа в этом направлении. Обширная сводка по этому вопросу дана в книге Бойда [8], которую мы широко используем в последующем изложении. Изучающий этот вопрос подвергается опасности погрузиться в такой водоворот статистических данных о частоте различных признаков в разных группах, что из-за деревьев может не увидеть леса. В последующем мы отказываемся от всякой попытки дать сводку подробных данных на сегодняшний день, но сосредоточим внимание на некоторых примерах тех результатов, которые сейчас выявились. Сперва мы рассмотрим типы различий в частоте определенных генов в различных группах населения, затем проблемы, возникающие при интерпретации этих различий, и наконец имеющиеся попытки синтеза накопленных знаний.

Для ясности изложения мы будем различать гены, имеющие «универсальное» распространение и встречающиеся у всех или почти у всех народов, и гены, имеющие более ограниченное распространение и связанные, по-видимому, с определенными группами населения. Далее мы рассмотрим вопрос о том, является

ли подобное просто служебным к настоящему, которых в да таться анали генов, вызыва

2. Гены, крови А, В, С ности, возник даются у мно предполагать, бить по групп изучения част ченных до 193 дены результ исследований. ния сильно ра влияющих эт стоят некотор ген О встреча гены А и В, а генов А : В : С чительные мес нем обсужден ному шару я является на данные о част ных местных данные по Ав к аборигенам Наибольшу нии гена В. северной и ц шается во все максимум на В Австралии а если и попа тельно недавн странен и в Ю более универс или менее отч частью Ближн пет и северну лия, но без 4) Япония, а т

ли подобное разграничение свойством исследуемых генов или же просто служит удобным способом изложения накопленных к настоящему времени знаний. Мы ограничимся генами, частота которых в данной популяции не ниже 5%; мы не будем пытаться анализировать плохо изученное распространение редких генов, вызывающих патологические признаки.

2. Гены, имеющие универсальное распространение. Группы крови *A, B, O*. Серологические различия *A* и *B*, по всей вероятности, возникли очень давно. Подобные же различия наблюдаются у многих приматов, и можно с большой уверенностью предполагать, что и первобытных людей можно было бы разбить по группам *A, B, O* и *AB*. Простая сводка результатов изучения частоты групп *A, B, O* у различных народностей, полученных до 1938 г., заняла 75 страниц текста [7]. В табл. 54 сведены результаты некоторых из многочисленных современных исследований. Следует отметить, что различные группы населения сильно разнятся между собой по частоте трех генов, обуславливающих эти серологические реакции. На одном конце ряда стоят некоторые племена американских индейцев, у которых ген *O* встречается так часто, что почти полностью вытесняет гены *A* и *B*, а на другом конце — группы, у которых отношение генов *A : B : O* составляет примерно 1 : 1 : 2. Несмотря на значительные местные отклонения, значение которых мы подвергнем обсуждению позднее, в распределении этих генов по земному шару намечается некоторая закономерность. Это является на фиг. 44—46. Конечно, на этих картах нанесены данные о частоте групп крови главным образом среди коренных местных жителей, а не позднейших пришельцев. Например, данные по Австралии, по Северной и Южной Америке относятся к аборигенам и индейцам, а не к современному населению.

Наибольшую закономерность можно заметить в распределении гена *B*. Чаще всего он встречается в Центральной Азии, северной и центральной Индии, причем его частота уменьшается во всех направлениях от этого центра. Второстепенный максимум наблюдается в области долины Нила в Африке. В Австралии и Северной Америке этот ген не встречается, а если и попадает, то вероятнее всего в результате сравнительно недавнего внедрения. По-видимому, ген *B* слабо распространен и в Южной Америке. Распространение гена *A* несколько более универсально, с четырьмя, согласно Лундману [37], более или менее отчетливыми пиками: 1) вся Европа со значительной частью Ближнего Востока, исключая Аравию, но включая Египет и северную половину Сомалийского полуострова; 2) Австралия, но без Новой Гвинеи; 3) восточная часть Полинезии и 4) Япония, а также большая часть Китая. Имеются также узко



0-10% 10-15% 15-20% 20-25% 25-30% 30-35% 35-45%

Фиг. 44. Частота распространения p гена группы крови А на земном шаре [37].



0-5% 5-10% 10-15% 15-20% 20-25% 25-32%

Фиг. 45. Частота распространения q гена группы крови В на земном шаре [37].

локализованные
Африки, пигм
некоторых «го
Как указы
личных аллел
и ген A_2 . Хот

75%

Фиг. 4

еще не проводи
которых случая
ресные результ
ным, ген A_2 , по
Австралии, в
а также у корей
стороны, частот
составляет при
Как явствует
В и О в некото
торые по други
собой тесной св
В и О в Южн
у негров племе

локализованные пики среди жителей Тибета, бушменов Южной Африки, пигмеев Конго, негритосов Филиппинских островов и некоторых «горных племен» («hill tribes») южной Индии.

Как указывалось в гл. VIII, имеется, по-видимому, два различных аллельных гена, обуславливающих группу А, — ген A_1 и ген A_2 . Хотя в большинстве исследований по группам крови



Фиг. 46. Частота распространения r гена группы крови О на земном шаре [37].

еще не проводится различия между генами A_1 и A_2 , однако в некоторых случаях, когда это было сделано, были получены интересные результаты. Насколько можно судить по добытым данным, ген A_2 , по-видимому, не встречается у коренных жителей Австралии, в Китае и в Японии, у американских индейцев, а также у коренных жителей островов Тихого океана. С другой стороны, частота гена A_2 среди населения Западной Европы составляет примерно 6—7%.

Как явствует из табл. 54 и из фиг. 44—46, частоты генов А, В и О в некоторых случаях весьма близки в таких группах, которые по другим антропологическим признакам не имеют между собой тесной связи. Так, Бойд [8] отметил, что частоты генов А, В и О в Южном Китае (Кантон), у русских (из Казани) и у негров племени Катанга из Бельгийского Конго по существу

Таблица 54

Частота групп крови О, А, В и АВ в типичных популяциях

Популяция	Местность	Число обследо- ванных лиц	О	А	В	АВ	Частота гена А	Частота гена В	Частота гена О
Незначительное число А, почти полное отсутствие В									
Американские индейцы (уты)	Монтана	138	97,4	2,6	0	0	0,013	0,0	0,987
Американские индейцы (тоба)	Аргентина	194	98,5	1,5	0	0	0,007	0,0	0,993
Американские индейцы (куакиутл)	Британская Колумбия . . .	123	85,4	12,2	2,4	0	0,063	0,013	0,926
Умеренное число А, почти полное отсутствие В									
Американские индейцы (навахо)	Нью-Мексико	359	77,7	22,5	0	0	0,125	0,0	0,875
Много А, мало В									
Американские индейцы (черноногие)	Монтана	115	23,5	76,5	0	0	0,515	0,0	0,485
Австралийцы-аборигены	Западная Австралия . . .	243	48,1	51,9	0	0	0,306	0,0	0,694
Баски	Сан-Себастьяно	91	57,2	41,7	1,1	0	0,239	0,008	0,756
Полинезийцы	Гавайские острова	413	36,5	60,8	2,2	0,5	0,332	0,018	0,604
Эскимосы	Мыс Фаруэлл	484	41,1	53,8	3,5	1,4	0,333	0,027	0,642
Австралийцы-аборигены	Квинсленд	447	58,6	37,8	3,6	0	0,216	0,023	0,766
Весьма значительное число А, некоторое число В									
Западные грузины	Тбилиси	707	59,1	34,4	6,1	0,4	0,198	0,038	0,769
Англичане	Лондон	422	47,9	42,4	8,3	1,4	0,250	0,050	0,692
Бельгийцы	Льеж	3 500	46,7	41,9	8,3	3,1	0,257	0,058	0,684
Шведы	Стокгольм	633	37,9	46,1	9,5	6,5	0,301	0,073	0,616
Исландцы	Исландия	800	55,7	32,1	9,6	2,6	0,190	0,062	0,747
Датчане	Копенгаген	1 261	40,7	45,3	10,5	3,5	0,290	0,078	0,638
Турецкие армяне	Турция	330	27,3	53,9	12,7	6,1	0,379	0,110	0,523
Лапландцы	Финляндия	94	33,0	52,1	12,8	2,1	0,323	0,078	0,574
Меланезийцы	Новая Гвинея	500	37,6	44,4	13,2	4,8	0,293	0,099	0,613
Германцы	Берлин	39 174	36,5	42,5	14,5	6,5	0,285	0,110	0,604
Много А, много В									
Восточные грузины	Тбилиси	1 274	36,8	42,3	15,0	5,9	0,283	0,113	0,607
Болгары	София	6 060	32,1	44,4	15,4	8,1	0,308	0,123	0,567
Итальянцы	Сицилия	540	45,9	33,4	17,3	3,4	0,213	0,118	0,678
Тан	Бангкок	213	37,1	17,8	35,2	9,9	0,148	0,257	0,595
Финны	Хямя	972	34,0	42,4	17,1	6,5	0,285	0,126	0,583
Берберы	Алжир	300	39,0	37,6	18,6	4,6	0,251	0,134	0,625
Японцы	Токио	29 799	30,1	38,4	21,9	9,7	0,279	0,172	0,549
Мадагаскарцы	Мадагаскар	266	45,5	27,5	22,5	4,5	0,180	0,151	0,674
Русские	Окрестности Москвы . . .	489	31,9	34,4	24,9	8,8	0,250	0,189	0,565
Абиссинцы	Абиссиния	400	42,8	26,5	25,3	5,0	0,178	0,172	0,654
Египтяне	Каир	502	27,3	38,5	25,5	8,8	0,288	0,203	0,523
Богобо	Филиппины	302	53,6	16,9	26,5	3,0	0,107	0,163	0,732
Китайцы	Река Хуанхе	2 127	34,2	30,8	27,7	7,3	0,220	0,201	0,587
Иракцы	Багдад	386	33,7	31,4	28,2	6,7	0,226	0,208	0,581
Пигмеи	Бельгийское Конго	1 032	30,6	30,3	29,1	10,0	0,227	0,219	0,554
Индийцы	Гоа	400	29,2	26,8	34,0	10,0	0,208	0,254	0,540
Яванцы	Ампелгадинг	450	30,4	24,7	37,3	7,6	0,190	0,271	0,552
Буряты	Иркутск	1 320	32,4	20,2	39,2	8,2	0,156	0,277	0,570

Таблица 54

Частота групп крови О, А, В и АВ в типичных популяциях

Популяция	Местность	Число обследо- ванных лиц	О	А	В	АВ	Частота гена А	Частота гена В	Частота гена О
-----------	-----------	------------------------------------	---	---	---	----	-------------------	-------------------	-------------------

Незначительное число А, почти полное отсутствие В

Американские индейцы (уты)	Монтана	138	97,4	2,6	0	0	0,013	0,0	0,987
Американские индейцы (тоба)	Аргентина	194	98,5	1,5	0	0	0,007	0,0	0,993
Американские индейцы (куакиутл)	Британская Колумбия . . .	123	85,4	12,2	2,4	0	0,063	0,013	0,926

Умеренное число А, почти полное отсутствие В

Американские индейцы (навахо)	Нью-Мексико	359	77,7	22,5	0	0	0,125	0,0	0,875
----------------------------------	-----------------------	-----	------	------	---	---	-------	-----	-------

Много А, мало В

Американские индейцы (черноногие)	Монтана	115	23,5	76,5	0	0	0,515	0,0	0,485
Австралийцы-аборигены	Западная Австралия . . .	243	48,1	51,9	0	0	0,306	0,0	0,694
Баски	Сан-Себастьяно	91	57,2	41,7	1,1	0	0,239	0,008	0,756
Полинезийцы	Гавайские острова	413	36,5	60,8	2,2	0,5	0,332	0,018	0,604
Эскимосы	Мыс Фаруэлл	484	41,1	53,8	3,5	1,4	0,333	0,027	0,642
Австралийцы-аборигены	Квинсленд	447	58,6	37,8	3,6	0	0,216	0,023	0,766

Весьма значительное число А, некоторое число В

Западные грузины	Тбилиси	707	59,1	34,4	6,1	0,4	0,198	0,038	0,769
Англичане	Лондон	422	47,9	42,4	8,3	1,4	0,250	0,050	0,692
Бельгийцы	Док	2500	46,7	41,2	8,3	1,4	0,250	0,050	0,692

Монтана	115	23,5	76,5	0	0	0,515	0,0	0,485
Западная Австралия	243	48,1	51,9	0	0	0,306	0,0	0,694
Сан-Себастьяно	91	57,2	41,7	1,1	0	0,239	0,008	0,756
Гавайские острова	413	36,5	60,8	2,2	0,5	0,342	0,018	0,601
Мыс Фаруэлл	484	41,1	53,8	3,2	1,4	0,344	0,027	0,601
Кинислена	447	52,6	37,8	3,2	1,4	0,344	0,027	0,601

Весьма значительное число А, некоторое число В

Западные грузины	Тбилиси	707	59,1	34,4	6,1	0,4	0,198	0,038	0,769
Англичане	Лондон	422	47,9	42,4	8,3	1,4	0,250	0,050	0,692
Бельгийцы	Льеж	3 500	46,7	41,9	8,3	3,1	0,257	0,058	0,684
Шведы	Стокгольм	633	37,9	46,1	9,5	6,5	0,301	0,073	0,616
Исландцы	Исландия	800	55,7	32,1	9,6	2,6	0,190	0,062	0,747
Датчане	Копенгаген	1 261	40,7	45,3	10,5	3,5	0,290	0,078	0,638
Турецкие армяне	Турция	330	27,3	53,9	12,7	6,1	0,379	0,110	0,523
Лапландцы	Финляндия	94	33,0	52,1	12,8	2,1	0,323	0,078	0,574
Меланезийцы	Новая Гвинея	500	37,6	44,4	13,2	4,8	0,293	0,099	0,613
Германцы	Берлин	39 174	36,5	42,5	14,5	6,5	0,285	0,110	0,604

Много А, много В

Восточные грузины	Тбилиси	1 274	36,8	42,3	15,0	5,9	0,283	0,113	0,607
Болгары	София	6 060	32,1	44,4	15,4	8,1	0,308	0,123	0,567
Итальянцы	Сицилия	540	45,9	33,4	17,3	3,4	0,213	0,118	0,678
Тан	Бангкок	213	37,1	17,8	35,2	9,9	0,148	0,257	0,595
Финны	Хями	972	34,0	42,4	17,1	6,5	0,285	0,126	0,583
Берберы	Алжир	300	39,0	37,6	18,6	4,6	0,251	0,134	0,625
Японцы	Токио	29 799	30,1	38,4	21,9	9,7	0,279	0,172	0,549
Мадагаскарцы	Мадагаскар	266	45,5	27,5	22,5	4,5	0,180	0,151	0,674
Русские	Окрестности Москвы	489	31,9	34,4	24,9	8,8	0,250	0,189	0,565
Абиссинцы	Абиссиния	400	42,8	26,5	25,3	5,0	0,178	0,172	0,654
Египтяне	Каир	502	27,3	38,5	25,5	8,8	0,288	0,203	0,523
Богобо	Филиппины	302	53,6	16,9	26,5	3,0	0,107	0,163	0,732
Китайцы	Река Хуанхе	2 127	34,2	30,8	27,7	7,3	0,220	0,201	0,587
Иракцы	Багдад	386	33,7	31,4	28,2	6,7	0,226	0,208	0,581
Пигмеи	Бельгийское Конго	1 032	30,6	30,3	29,1	10,0	0,227	0,219	0,554
Индийцы	Гоа	400	29,2	26,8	34,0	10,0	0,208	0,254	0,540
Яванцы	Ампелгадинг	450	30,4	24,7	37,3	7,6	0,190	0,271	0,552
Буряты	Иркутск	1 320	32,4	20,2	39,2	8,2	0,156	0,277	0,570

одинаковы. Так как три указанные группы между собой совершенно различны, то какую же пользу может принести изучение групп крови? Ответ очень прост. Совершенно так же, как ни одно антропометрическое измерение не может служить основой для выяснения взаимоотношений между народностями, населяющими земной шар, точно так же нельзя этого ожидать и от частоты какого-либо одного гена. Для этого нам нужны сведения о частоте целого ряда генов.

Типы MNS. Результаты некоторых использованных нами исследований частот двух генов *M* и *N*, обуславливающих типы крови MN, приведены в табл. 55. Частота гена *M* варьирует от столь высокого уровня, как 91,3%, у гренландских эскимосов до столь низкого, как 16,0%, у коренных жителей Австралии. Частота гена *N* дает, конечно, обратную картину по отношению к частоте гена *M*. Что касается реакции S-s, которая была описана выше в качестве критерия, подразделяющего типы MN, то она открыта так недавно, что работ, в которых было бы изучено ее географическое распространение, еще очень немного. Однако ее распространение также будет показательным, поскольку уже известно, что в то время как частоты четырех генов или их сцепленных сочетаний *MS*, *Ms*, *NS* и *Ns* среди англичан оказались равны соответственно 24,72; 28,31; 8,02 и 38,95%, для австралийских туземцев они равны 0,0; 25,56; 0,0 и 74,44% [48].

Типы Rh. Открытие типов Rh также произошло сравнительно недавно, и в наших знаниях относительно частоты различных генов *Rh* все еще имеется большой пробел. Однако уже и сейчас ясно, что между разными народностями имеются очень показательные различия. Например, частота гена *r(cde)* изменяется от нуля или близкой к нулю величины у мексиканских индейцев, австралийских туземцев и китайцев до 55% среди басков. Ген *R⁰(cDe)*, с другой стороны, имеет частоту 5% и ниже среди англичан, басков, коренных жителей Австралии, индийцев, китайцев и мексиканских индейцев, но встречается с частотой 60% и более среди африканских негров и пигмеев.

Другие различия в группах крови. Типы крови, открытые лишь в самое последнее время, еще мало использованы в антропологических исследованиях. Однако и здесь мы встречаемся с очень сильными различиями, как об этом свидетельствует хотя бы то, что частота генов, обуславливающих антигены группы крови Kidd, среди белого населения Америки равна 47,7% [1], тогда как у небольшой выборки из африканских негров эта частота достигает 78,2% [30]. Еще более резко варьирует частота реакции Duffy, связанной с геном *Fy^a*: от нуля у чистокровных бразильских индейцев и до 99% у китайцев [46].

Другие наследственные признаки, имеющие значение для антрополога. Хотя все те различные измерения, которые издавна

Популяция
Низк
Эскимосы
Американские индейцы (навахо)
Алеуты
Арабы (бедуины)
Американские индейцы (пуэблос)
Низка
Австралийские аборигены
Ирианцы
Фиджийцы
Айны
Негры
Баски
Филиппинцы
Египтяне
Лапландцы
Индонезийцы
Датчане
Германцы
Русские
Японцы
Сирийцы
Турецкие армяне
Китайцы
Украинцы
Валлийцы
Эстонцы
Иракцы
Арабы (бедуины)
Финны

Исследование частоты типов крови MN

Таблица 55

Популяция	Местность	Число обсле- дован- ных лиц	M	MN	N	Частота генов M	Частота генов N
-----------	-----------	--------------------------------------	---	----	---	-----------------------	-----------------------

Низкая частота N и, следовательно, высокая частота M

Эскимосы	Восточная Грен- ландия	569	83,5	15,6	0,9	0,913	0,087
Американские индейцы (навахо)	Нью-Мексико . . .	361	84,5	14,4	1,1	0,917	0,083
Алеуты	Алеутские острова	132	67,5	29,4	3,2	0,822	0,179
Арабы (бедуины)	Окрестности Да- маска	208	57,5	36,7	5,8	0,758	0,241
Американские индейцы (пуэбло)	Нью-Мексико . . .	140	59,3	32,8	7,9	0,757	0,243

Низкая частота M и, следовательно, высокая частота N

Австралийские аборигены	Квинсленд	372	2,4	30,4	67,2	0,176	0,824
Ирианцы	Папуа	200	7,0	24,0	69,0	0,190	0,810
Фиджийцы	Острова Фиджи . .	200	11,0	44,5	44,5	0,332	0,667
Айны	Шидзунаи	504	17,9	50,2	31,9	0,430	0,570

«Нормальная» частота как M, так и N

Негры	Нью-Йорк	730	—	—	28,1	—	0,530
Баски	Испания	91	23,1	51,6	25,3	0,489	0,511
Филиппинцы	Лейта, Самар и др.	382	25,9	50,3	23,8	0,510	0,490
Египтяне	Каир	502	27,8	48,9	23,3	0,522	0,477
Лапландцы	Инари (Финлян- дия)	422	28,7	47,4	23,9	0,524	0,476
Индонезийцы	Ява и другие острова	56	28,6	48,2	23,2	0,527	0,473
Датчане	Копенгаген	296	30,4	45,6	24,0	0,532	0,468
Германцы	Берлин	2 023	29,1	49,5	21,4	0,538	0,461
Русские	Ленинград	8 144	29,7	50,7	19,6	0,550	0,449
Японцы	Токио	701	32,0	46,7	21,3	0,553	0,446
Сирийцы	Мешгхара	1 100	32,4	47,2	20,4	0,560	0,440
Турецкие армяне	Турция	306	30,7	52,0	17,3	0,567	0,433
Китайцы	Гонконг	339	34,2	45,4	20,4	0,569	0,431
Украинцы	Харьков	1 029	33,2	48,6	18,2	0,575	0,425
Валлийцы	Северные города Уэлса	310	36,1	44,3	19,6	0,583	0,417
Эстонцы	Эстония	192	30,7	55,3	14,0	0,583	0,416
Иракцы	Багдад	310	34,8	49,7	15,5	0,596	0,403
Арабы (бедуины)	Окрестности Мо- сула	387	37,0	47,0	16,0	0,605	0,395
		206	36,9	49,5	13,6	0,616	0,383
Финны	Карелия	398	45,7	43,2	11,1	0,673	0,327

используются при попытках охарактеризовать группы населения, определяются по крайней мере отчасти генетически, большая часть их наследуется сложно и в своих проявлениях подвержена воздействиям внешней среды. Однако имеется небольшое число широко распространенных признаков, которые наследуются сравнительно просто и которые были включены в обзорные сводки. К ним относятся признаки, описанные ниже.

Способность ощущать вкус фенилтиокарбамида. В 1932 г. было обнаружено, что в то время как некоторые лица ощущают вкус фенилтиокарбамида как остро-горького вещества, другие находят его более или менее безвкусным [23]. Имеется значительная разница между людьми, «ощущающими вкус», в отношении концентрации, при которой они начинают замечать присутствие этого вещества. Точно так же некоторые «не ощущающие вкус» могут заметить присутствие этого вещества, если концентрация его достаточно высока. Кроме того, наблюдается заметная разница между лицами разного пола в способности ощущать вкус этого химического соединения. Если, однако, для лиц одного и того же пола вычертить кривую зависимости вкусового ощущения от концентрации, откладывая по ординате число лиц, почувствовавших вкус при данной концентрации, то получается двугорбая (бимодальная) кривая с несколькими промежуточными пиками. По-видимому, способность ощущать вкус определяется доминантным геном. Наблюдающиеся исключения столь малочисленны, что они не лишают нас возможности пользоваться этим геном в исследованиях, где тестом является частота генов. Процент «ощущающих вкус» колеблется от 98 у Рама-Навахо (американские индейцы) до 67 в Западной Европе.

Секретор. У некоторых лиц вещества групп крови А, В, О содержатся в различных выделениях (в слюне, желудочном соке, моче и т. п.), тогда как у других этого не наблюдается. Это различие, по-видимому, зависит от одного гена, причем способность выделять вещества обусловлена доминантным геном *S*. Среди американских индейцев племени Утах частота гена *S* достигает 100%, тогда как у негров, живущих в Нью-Йорке, — всего лишь 38%.

Цветовая слепота. Имеется несколько типов цветовой слепоты, из которых чаще встречается неспособность различать красное и зеленое, обусловленная, по-видимому, одним рецессивным сцепленным с полом геном. Частота этого гена варьирует от 1% у эскимосов, меланезийцев и индейцев племени Навахо до 8% у европейцев и белого населения Америки.

3. Гены, имеющие ограниченное распространение. Гены, о которых шла речь в этой главе, до сих пор имели очень широкое

распространение
опознаваемых
деленными
рошо изу
серповидной

Талассеми
чается в д
анемия Ку
(thalassemia)
исключени
касается л
ные тельца
что это от
показали,
того самого
thalassemia
хотя иногда
среды появ
[4, 42, 43, 5]

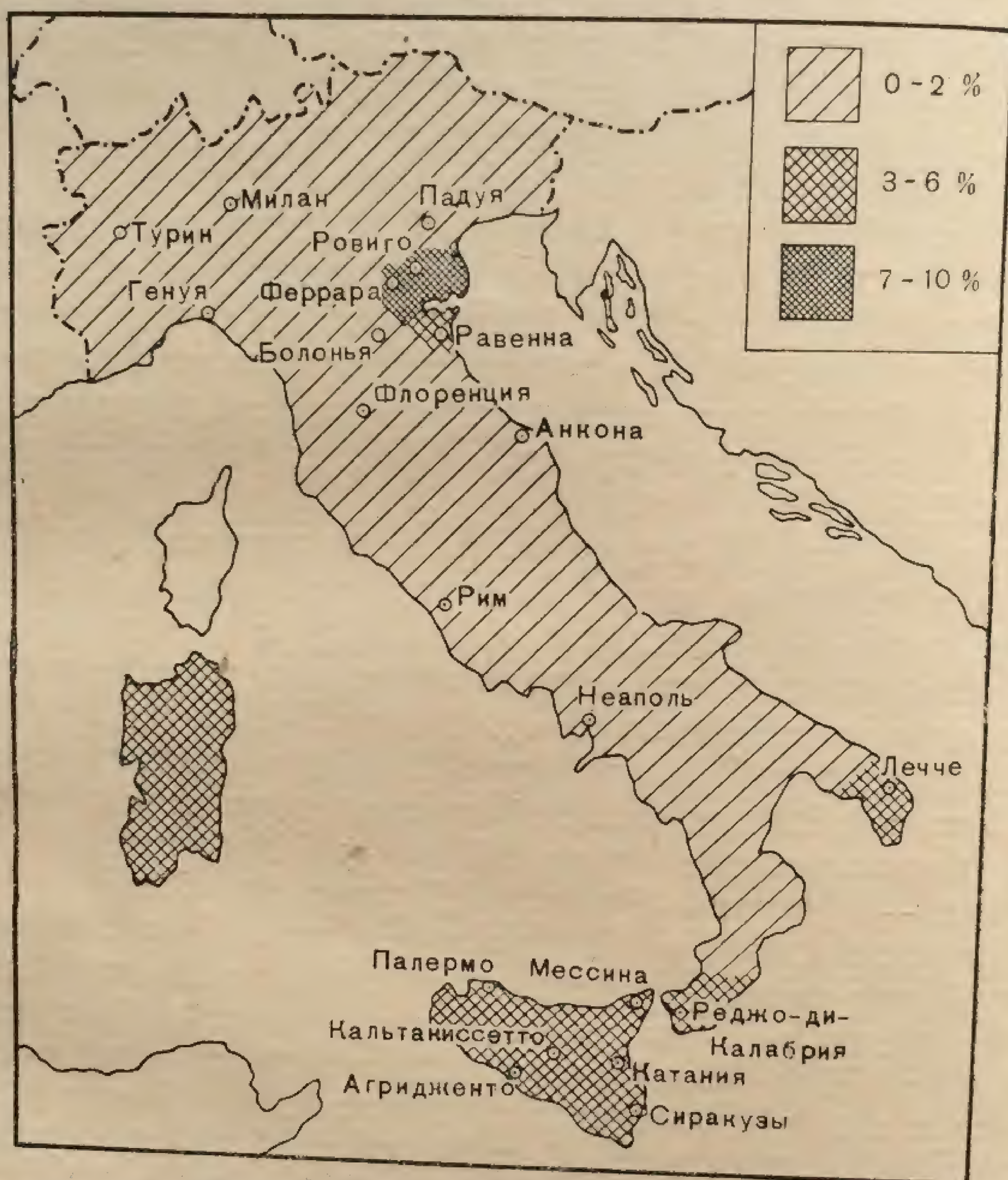
В те г
выделена
большая ч
ратуре, осн
фически от
которые в ср
шару. Эта
страны, со
ного моря
острова, на
нет настоя
мой талассе
в Рочестер
ходивших и
оказалось,
в этой гру
частоты сл
были посвя
сведены на
муна для
лине реки
Сицилии и
шение Мур
Сицилии да
кой частот
На возм
которых др

распространение. Имеются также гены, фенотипически легко опознаваемые, но ограниченные в своем распространении определенными народностями и странами. Среди них наиболее хорошо изучены гены, обуславливающие талассемию и явление серповидности кровяных телец.

Талассемия. Состояние, называемое *талассемией*, встречается в двух формах: 1) тяжелая форма (*thalassemia major*, анемия Кули) и 2) гораздо более слабо выраженная форма (*thalassemia minor*). Дети с тяжелой формой, за редкими исключениями, умирают, не достигнув половой зрелости. Что касается лиц со слабой формой талассемии, то, хотя их кровяные тельца имеют не совсем нормальный вид, еще не доказано, что это отражается на их здоровье. Генетические исследования показали, что *thalassemia major* возникает при гомозиготности того самого гена, который в гетерозиготном состоянии вызывает *thalassemia minor*. Обе формы обычно нетрудно различить, хотя иногда благодаря генетическим модификаторам и влиянию среды появляются промежуточные формы (обзор см. в работах [4, 42, 43, 53]).

В те годы, когда острая форма талассемии была впервые выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы, большая часть сообщений, появившихся в медицинской литературе, основывалась на исследовании лиц, живущих на географически ограниченной территории, и на тех из их потомков, которые в сравнительно недавнее время расселились по земному шару. Эта замкнутая географическая территория охватывает страны, составляющие северный сектор побережья Средиземного моря — Италию, Грецию, Турцию и Сирию, а также острова, находящиеся в этом секторе Средиземного моря. У нас нет настоящих сводок о числе детей, пораженных тяжелой формой талассемии, в таких странах, как Италия и Греция, однако в Рочестере (Нью-Йорк) была исследована группа лиц, происходивших из южной Италии и, в частности из Сицилии, причем оказалось, что примерно 1 ребенок на 2400 новорожденных в этой группе населения страдал этой болезнью. Что касается частоты слабо выраженной формы талассемии в Италии, то ей были посвящены обширные исследования. Полученные данные сведены на фиг. 47. Ясно, что в Италии наметились два максимума для частоты гетерозигот с *thalassemia minor* — один в долине реки По (Феррара, Ровиго), а другой в Южной Италии, Сицилии и Сардинии. В связи с этим интересно привести сообщение Мурана [41] о том, что жители Феррары и Сардинии (по Сицилии данных нет) характеризуются также относительно высокой частотой *CDe* (R^1) и сравнительно низкой частотой *cde*(r). На возможность того, что частота *thalassemia minor* в некоторых других районах Средиземноморья может оказаться еще

выше, чем в Италии, указывают исследования Бантона [3], по наблюдениям которого на острове Кипр у 20% жителей были обнаружены гематологические заболевания, весьма сходные с *thalassemia minor*. Недавно сообщалось, что *thalassemia major* весьма часто встречается в Таиланде. Это неожиданное открытие, породившее некоторые очень интересные вопросы, требует подтверждения.



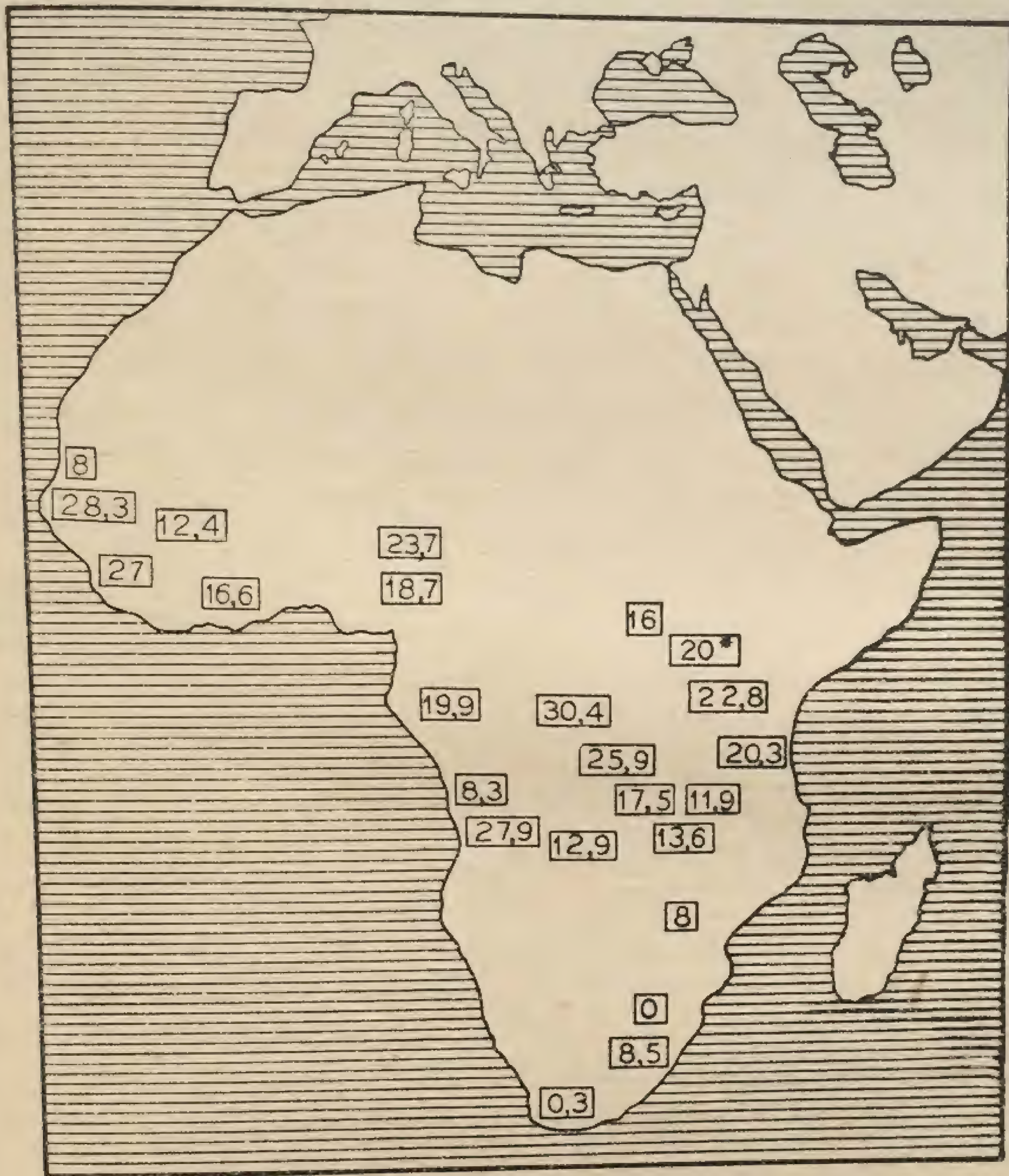
Фиг. 47. Частота случаев слабой талассемии в Италии.

Серповидность эритроцитов (сиклемия). Наследование серповидноклеточности было рассмотрено в гл. XII. При изучении особого рода анемии, впервые замеченной у американских негров, было обнаружено, что у них имеется ген, который в гетерозиготном состоянии проявляется в виде бессимптомного признака серповидности эритроцитов, а в гомозиготном состоянии вызывает острую и часто фатальную анемию [42, 43]. Современное распространение серповидноклеточности в Африке показано на фиг. 48.

В при
так и гом
нительно

же можн
тральную
жится на
Африки
мени к п
дованиях
ных плем

В приведенные на фиг. 48 цифры входят как гетерозиготы, так и гомозиготы. Хотя между племенами, обитающими в сравнительно близком соседстве, имеются большие различия, все



Фиг. 48. Частота явления серповидноклеточности в некоторых районах Африки [42]

Отмеченные звездочкой 20% представляют особый интерес, поскольку это исследование, проведенное Леманом и Репером [34], указывает на гетерогенность африканских негров в отношении рассматриваемого явления. В этом исследовании средняя частота сиклемии у 4 племен, говорящих на одном из хамитских языков, колеблется от 0,8 до 3,9%, у 7 племен, говорящих на языках нилотской группы, — от 21 до 28% и у 11 племен, говорящих на языках банту, — от 2 до 45%.

же можно говорить о широком поясе, который занимает центральную часть Африки и в котором частота этого явления держится на уровне 15—20%, тогда как цифры на севере и на юге Африки гораздо ниже. Правда, цифры резко колеблются от племени к племени. Так, Леман и Рапер [34] при обширных исследованиях в области Верхнего Нила обнаружили, что у 4 различных племен, говорящих на одном из хамитских языков, частота

особей с серповидными эритроцитами изменялась от 0,8 до 3,9%, у 7 других племен, говорящих на языках нилотской группы, частота колебалась от 21,0 до 28,0%, тогда как у племен, говорящих на языках банту, — от 2,0 до 45,0%.

Помимо Африки и народностей, вышедших главным образом из Африки, ген этот, за немногими отдельными исключениями, наблюдался со сколько-нибудь заметной частотой лишь, во-первых, в разных городах и селениях Греции [10, 12] и, во-вторых, у отдельных народностей, говорящих на дравидийских языках — у веддов, а также в гораздо меньшей степени у их соседей «индийцев» и «северных индийцев». Среди 201 ведда из трех различных племен частота людей с серповидноклеточностью составляла 31,3% [33]. Сразу же возникает вопрос об этнических отношениях этих жителей Индии с африканскими неграми. Однако ген R^0 , который, как указывалось выше, был найден у 60% африканских негров, не был открыт ни у одного из 156 обследованных веддов, хотя у 9% этих людей имелся обычно очень редко встречающийся ген R^z . К тому же ведды отличались от южных индийцев (и негров) тем, что сравнительно часто обладали геном группы крови A и лишь изредка геном B . В отношении частоты типов MN они не отличались заметно от других индийцев, но ген N встречался у них реже, чем у негров. У нас нет данных, касающихся частоты гена R^0 у греков, поэтому мы не можем сделать вывода, что эти данные по Греции объясняются примесью негритянской крови. Однако чрезвычайно интересно, что данные о частоте гена R^0 у веддов не свидетельствуют об их близости к неграм, а заставляют предполагать либо независимое происхождение этого признака, либо внедрение его в негритянское население от веддов или от какого-либо общего предка.

4. Проблемы, связанные с истолкованием данных. Одно дело — просто каталогизировать частоту генов в различных группах населения, обитающих на земном шаре, но совершенно другое дело — попытаться найти объяснение этим фактам. Это вековая проблема перехода от фазы описания фактов в фазу их объяснения. В период первого восторга, вызванного у антропологов методами генетики популяций, родилось стремление рассматривать соотношение различных групп крови как нечто закрепленное и неподвижное и поэтому способное дать ключ к разгадке ряда антропологических загадок. Возникла возможность разбить все человечество на группы исключительно на основании наблюдающихся в настоящее время частот генов, так чтобы для каждой группы можно было точно указать ее положение на основании сравнительно небольших отличий ее от других групп по частоте генов. Однако чем дальше, тем становится

более ясно, что в последовательной цепи поколений имеется немало факторов, способных изменять частоту генов. Если бы данную популяцию нужно было разделить на две группы, то действие этих факторов, накапливаясь за несколько сот поколений, могло бы вызвать заметные различия в относительной частоте различных специфических генов. Сознвая это, мы с большей осторожностью подходим к объяснению данных, касающихся частоты генов. Ниже кратко рассмотрены упомянутые факторы с тем, чтобы можно было получить представление о том, на каком фоне следует оценить смысл и значение данных, относящихся к различиям в частоте генов между разными популяциями.

Отбор. Факты, касающиеся сил отбора, действию которых подвергаются группы крови, были сведены Рейсом и Сенджером [48], Моллисоном [39], а также Левином, Фогелем и Розенфильдом [36]. Наглядным свидетельством действия отбора на группы крови являются гемолитические заболевания новорожденных, вызываемые несоответствием антигенов крови матери и зародыша; они лучше всего изучены для Rh-антител, но возникают также, хотя и реже, для групп Kell, S и A, B, O. Существуют факты, говорящие о том, что отбор может действовать и более скрытыми путями. Так, Уотерхауз и Хогбен [58] собрали все имеющиеся в литературе данные, касающиеся группы крови у детей, происшедших от матерей O и отцов A, а также от матерей A и отцов O. Считают, что при браках первого рода наблюдается очень значительная нехватка детей A, доходящая до 25%. Это объясняется смертностью 8% зародышей среди детей A, или 3% среди всех зачатых. Самое очевидное объяснение состоит в том, что мать O, вынашивающая плод A, вырабатывает антитела, вызывающие смерть зародыша в первые месяцы беременности. В действительности дело обстоит несколько сложнее: как показывают наблюдения Сангви [50], процент рождений мальчиков был заметно ниже среди детей A, рожденных матерями A, чем среди детей O, рожденных матерями O, или детей B, рожденных матерями B.

Другим примером возможного воздействия отбора на группы крови является установление статистически значимого преобладания детей MN среди потомства от браков, заключенных между двумя особями MN. Данные, сведенные Винером [60], показывают, что среди потомства от таких браков к группе MN принадлежат 58,4% вместо ожидаемых 50,0%. Возможно также, что это объясняется методическими трудностями.

Наконец, имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что отбор не действует независимо на отдельные группы крови, но что здесь скорее наблюдается заметное взаимодействие. Левин [35] в 1943 г. первым обратил внимание на то, что

матери детей, страдающих гемолитическими болезнями, обусловленными Rh-антителами, чаще оказываются в браке, который совместим с точки зрения системы A, B, O, чем это наблюдается в случайной выборке (обзор см. [57]). «Совместимым» в данном случае мы называем брак, в котором муж мог бы быть донором для своей жены, поскольку это зависит от группы A, B, O. Хотя объяснение указанного факта еще вызывает сомнения, все же ясно, что строгость отбора, которому подвергаются гены, связанные с Rh-фактором, находится в некоторой зависимости от частоты генов A, B, O.

Важно уяснить себе, что относительная сила отбора изменяется вместе с частотой рассматриваемого гена. Разберем, как обстоит дело с Rh-фактором. В популяции, в которой 50% всех генов составляют гены r , а остальные 50% — гены R (если последней буквой обозначить все различные гены, обуславливающие Rh-положительную реакцию), смерть ребенка с эритробластозом элиминирует по одному гену (или комплексу генов) каждого рода, и их числовое соотношение остается неизменным. Но если генов типа r меньше 50%, то отбор оказывается неблагоприятным по отношению к гену r , тогда как при частоте r выше 50% отбор будет благоприятствовать гену r . Левин, Фогель и Розенфильд [36] принимают, что от связанных с Rh-фактором гемолитических болезней (во всех их формах) среди населения, в котором около 15% составляют Rh-отрицательные особи (такова их частота в США), погибает 1 на 150 или 1 на 200 из всех рождающихся в срок младенцев. Эти цифры дают минимальную оценку интенсивности отбора, касающегося Rh-системы. Но даже при этой оценке интенсивность отбора с точки зрения генетика весьма значительна, показывая, что мы имеем дело с «неустойчивой» системой. Винер [59] и Холден [26] быстро поняли это, причем последний выдвинул три альтернативных объяснения: 1) изменения в окружающей среде, происшедшие за последнее время, изменили в худшую сторону биологические последствия Rh-несовместимости матери и вынашиваемого ею плода; 2) отбор, направленный против Rh-гетерозигот, уравновешивается своего рода контротбором, который пока еще нам не известен; 3) существующее сейчас генетическое положение возникло недавно и, вероятно, в результате смешения рас.

За отсутствием наблюдений, которые могли бы подтвердить справедливость первого или второго из этих объяснений, и Холден, и Винер склонны, по-видимому, принять третью возможную гипотезу. Но если это позволяет решить непосредственно стоящую перед нами дилемму, то мы тотчас же сталкиваемся с еще более сложной проблемой о происхождении Rh-положительной и Rh-отрицательной расы.

Здесь
морфизм
ответстве
генетик
тельно пр
бей aa .
бей AA :
весья. В
трех гено
способнос
ние, что,
фактов, на
такой гип
Другой
нии дейст
деторожда
тели, у кот
стараятся
приводит
столь же
в среднем.
имеет в на
следственн
талассемия
шой вероят
мени числе
возрастала
в состоянии
лости), пре
ное деторож
ставляет с
(в историче
или даже н
которой в н
Мутацио
нить частот
уже доволь
вестно об и
генов, опред
существован
бенка AB о
 $r'r'$ от матер
щих группу
потребовало
этот факт.
не существу

Здесь мы встречаемся с явлением *сбалансированного полиморфизма*. Рассмотрим пару (или комплекс) генов $A-a$ с соответствующими генотипами AA , Aa и aa . Из экспериментальной генетики известно очень много случаев, когда особи Aa значительно превосходят по плодовитости как особей AA , так и особей aa . Легко показать в таком случае, что соотношение особей $AA : Aa : aa$ стремится прийти к некоторому состоянию равновесия. В таком состоянии равновесия относительные частоты трех генотипов находятся в функциональной зависимости от их способности к размножению. Форд [22] высказал предположение, что, возможно, именно в этом кроется объяснение многих фактов, найденных при изучении групп крови. Справедливость такой гипотезы в отношении человека доказать трудно.

Другой механизм, с которым надо считаться при рассмотрении действия отбора на человека, это *сверхкомпенсаторная деторождаемость*, т. е. возможность того, что некоторые родители, у которых часть детей погибла от наследственных причин, стараются компенсировать это увеличением деторождений, что приводит в конце концов к тому, что их семьи оказываются столь же многодетными или даже более многодетными, чем в среднем. Сводка Гласса [24] показывает, что нечто в этом роде имеет в настоящее время место по отношению к различным наследственным заболеваниям, как наследственный сфероцитоз, талассемия и зародышевый эритробластоз. Ввиду весьма большой вероятности того, что в течение длительных периодов времени численность населения земного шара была стабильна или возрастала лишь весьма медленно (родители в среднем были в состоянии вырастить только двух детей до стадии половой зрелости), представляется правдоподобным, что сверхкомпенсаторное деторождение в той мере, в какой оно осуществляется, представляет собой продукт сравнительно недавнего времени (в историческом смысле) и играет лишь незначительную роль или даже вовсе не имеет значения в определении частоты, с которой в настоящее время встречаются эти гены.

Мутационный процесс. Другим фактором, способным изменить частоту генов, являются мутации. Вопрос о мутациях мы уже довольно подробно рассматривали. Сравнительно мало известно об интенсивности мутационного процесса в отношении генов, определяющих группу крови у человека. Доказательством существования таких мутаций могло бы служить рождение ребенка AB от матери OO , ребенка MM от матери NN , ребенка $r'r'$ от матери rr и т. д. Если бы частота мутаций, затрагивающих группу крови, имела величину, близкую к $1 : 10^4$, то все же потребовалось бы огромное число родословных, чтобы доказать этот факт. Подобного материала в данное время просто еще не существует; поэтому у нас нет возможности строить пред-

положения о роли мутаций в существующих частотах групп крови.

Даже низкая интенсивность мутационного процесса, если бы он действовал в течение многих поколений, могла бы внести заметные изменения в частоту генов. Так, если говорить об одном определенном локусе, то при частоте мутаций $3 : 10^5$ и отсутствии противодействия со стороны других факторов могло бы произойти заметное изменение в частоте гена в течение периода в тысячу примерно поколений. Когда «новый» ген введен в популяцию, путем ли мутации или путем миграции (см. ниже), то критическим для его выживания периодом становится тот, который следует непосредственно за его появлением. Случайность сама по себе, независимо от того, оказывает ли ген благоприятное или неблагоприятное действие, может привести к исчезновению гена из популяции. Однако повторные мутации могут дать гену (или другому сходному с ним по действию аллелю) новый шанс на выживание, пока, наконец, говоря фигурально, ген с благоприятным для организма действием не «докажет» свою ценность и не закрепится в популяции. Даже неблагоприятная мутация, если она возникает достаточно часто, может привести к тому, что ген будет постоянно встречаться в популяции с определенной частотой.

Если благоприятный ген закрепляется в популяции, то скорость возрастания его частоты можно легко вычислить. Так, например, если в какой-либо популяции особи, гетерозиготные или гомозиготные по доминантному гену A , имеют 1-процентное селективное преимущество по сравнению с особями aa , изменение частоты гена A происходит со следующей скоростью [45]:

Возрастание частоты гена A	Число необходимых для этого поколений
От 0,001 до 0,010	232
» 0,010 » 0,500	559
» 0,500 » 0,980	5 189
» 0,980 » 0,990	5 070
» 0,990 » 0,999	90 231

Здесь имеют важное значение два момента. Во-первых, с точки зрения геологического исчисления времени скорость роста очень велика на первых порах. Во-вторых, частота изменяется гораздо медленнее по мере приближения к предельной величине 100% (полная фиксация). Мимоходом следует заметить, что 1-процентную интенсивность отбора, которая, как показано выше, может весьма значительно изменить частоту гена, очень трудно уловить у человека из-за множества других факторов, оказывающих влияние на размер средней семьи, что является решающим критерием селективной ценности гена.

Дрейф
претации
ных сдви
тривая по
чаются с
зрения ест
смаатривае
изолирова
рых имеет
деторожде
и если бра
то следова
личных ти
: 10AA X a
одинаковы
ков будет
как показы
стей, вряд
ности соотв
вероятно, ч
сюда следу
ожидать, чт
частоту у р
Рассмот
также име
равными 0,5
ных генотип
500Aa и 250
строфы — на
сократилось
генотипы ра
воспроизвед
пуляции, оп

представляю

и равна при
23 за то,

Под «дре
цессы (получив
ческих процессо
странение котор
перев.

Дрейф генов¹. Третий фактор, подлежащий учету при интерпретации частоты генов, — это дрейф генов. Концепцию случайных сдвигов в генотипе популяций можно объяснить, рассматривая популяцию из особей, среди которых гены A и a встречаются с частотами p и q , равными 0,5. Допустим, что с точки зрения естественного отбора оба гена равноценны и что рассматриваемая популяция представляет собой племя, живущее изолированно и насчитывающее лишь 400 человек, среди которых имеется 80 супружеских пар в возрасте, когда возможно деторождение. Если гены имеют предположенную выше частоту и если браки происходят случайно по отношению к аллелям A - a , то следовало бы ожидать следующие соотношения браков различных типов: $5AA \times AA : 20AA \times Aa : 20Aa \times aa : 20Aa \times Aa : 10AA \times aa : 5aa \times aa$. Если число детей от каждого брака будет одинаковым, то соотношение различных генотипов среди потомков будет таким же, как и в родительском поколении. Однако, как показывает приведенный выше очерк вычисления вероятностей, вряд ли соотношение браков разных типов будет в точности соответствовать ожидаемым соотношениям. Так же маловероятно, что все браки окажутся одинаково плодовитыми. Отсюда следует, что даже при отсутствии мутаций и отбора трудно ожидать, что частота генов у потомков будет точно повторять их частоту у родителей.

Рассмотрим теперь популяцию из 1000 человек, в которой также имеются два «нейтральных» аллеля с частотами p и q , равными 0,5. Для простоты допустим, что соотношения различных генотипов точно соответствуют ожидаемым, т. е. 250 AA , 500 Aa и 250 aa . Допустим теперь, что в результате некоей катастрофы — наводнения, войны, эпидемии — популяция внезапно сократилась до 20 человек. Вероятность того, что среди этих лиц генотипы распределяются в соотношении 5 AA : 10 Aa : 5 aa , т. е. воспроизведут в миниатюре распределение в первоначальной популяции, определяется выражением

$$\frac{20!}{5! 10! 5!} (p^2)^5 (2pq)^{10} (q^2)^5,$$

представляющим собой член разложения в ряд тринома

$$[p^2(AA) + 2pq(Aa) + q^2(aa)]^{20},$$

и равна примерно 1 : 23. Имеются, следовательно, 22 шанса из 23 за то, что соотношение генотипов после катастрофы

¹ Под «дрейфом генов» имеются в виду случайные (стохастические) процессы (получившие в отечественной литературе название генетико-автоматических процессов), определяющие судьбу наследственных аномалий, распространение которых не может стимулироваться естественным отбором. — Прим. перев.

окажется иным. (При точном решении задачи нужно было бы учесть, что выборка производилась по схеме безвозвратной выборки. Однако при численности населения в 1000 человек указанное приближенное решение достаточно точно.)

Такие случайные отклонения от исходного соотношения частот генов называют *дрейфом генов*. Значение их как актуального фактора в установлении частоты того или иного гена трудно поддается количественной оценке. Антропологи все больше и больше склоняются к мысли, что первобытные люди жили малыми сообществами, т. е. в таких условиях, в которых эффект дрейфа генов способен проявляться наиболее резко. В настоящее время у нас нет вполне убедительных примеров действия дрейфа генов у людей, так как, строго говоря, для этого необходимы наблюдения, далеко отстоящие друг от друга во времени. Все же, по теоретическим соображениям, представляется несомненным, что дрейф генов имеет место, и антропологические исследования обнаружили ряд явлений, делающих вероятным проявление его действия. Например, коренное население Австралии ко времени колонизации этого материка насчитывало 250 000—300 000 человек [9], подразделенных на 574 племен, численность которых колебалась от 100 до 1500 человек [55]. Бердсел [5] сообщил, что у племени питьяндьяра частота гена группы крови А составляла 48,8%, тогда как у соседнего племени ньгададьяра, антропологически не отличимого от первого, ген А имел частоту 27,7%. Число исследованных в обоих случаях было ниже 100, и истинные цифры могут быть указаны лишь с оговоркой, но все же разница, очевидно, статистически значима. Лофлин [32] описал такие же различия между племенами эскимосов. Имеется соблазн приписать эти различия дрейфу генов, что, однако, не вполне безопасно, так как при этом создается определенный строй рассуждений, в результате которого для антрополога, ставшего втупик перед необъяснимым различием в двух рядах наблюдений, дрейф генов превращается в своего рода *deus ex machina*.

Миграция. Последняя причина, вызывающая изменения в частоте генов, о которой следует упомянуть, — это миграция. Об этом можно сказать совсем коротко. Много говорит за то, что в первобытные времена, до того как человек занялся земледелием, он вел кочевой образ жизни. Сколь обширны были его кочевки — этого мы, конечно, никогда не узнаем. Но, несомненно, что при этих перемещениях одни племена встречались с другими. Предполагая, что за последние 5000 лет не произошло никаких изменений в природе человека, можно думать, что либо мирным путем, либо после соответственных враждебных действий между двумя группами происходил значительный обмен генами. Такой обмен, конечно, приближал обе группы к некото-

рому сред
смотрена

5. О з
ограничен
ства изло
с огранич
в характе
шару, каз
на них отб
ным расп
димому, о
рассмотре
например
вило, боле
личие меж
реальное.
генов, кот
рые обыч
нением»,
того, оказ
скими при
«пятнами»
того, как
гены с «о
более общ
ставляется
ствия сил
гена, част
зует непр
генов на

6. Оши
борок из
к вышеук
ний в час
ской» при
двумя ил
нов, встр
малочисл
способам
ния относ
касательн
вляются
гает стати
зывают

рому среднему уровню. Более детально эта проблема будет рассмотрена ниже.

5. О значении различия между генами с универсальным и ограниченным распространением. Выше в этой главе ради удобства изложения мы разграничили гены с универсальным и гены с ограниченным распространением. Помимо явных различий в характере распределения этих двух групп генов по земному шару, казалось, что они различаются еще по степени действия на них отбора. Так, рассмотренные нами гены с явно ограниченным распространением в гомозиготной форме являются, по-видимому, объектом интенсивного естественного отбора, тогда как рассмотренные нами гены с более широким распространением, например обуславливающие серологические реакции, как правило, более нейтральны. Теперь как будто выясняется, что различие между этими двумя видами генов скорее кажущееся, чем реальное. Мы постепенно начинаем понимать, что многие из генов, которые обуславливают серологические реакции и которые обычно мыслятся как «гены с универсальным распространением», возможно, подвержены значительному отбору. Более того, оказалось, что некоторые гены, связанные с серологическими признаками, разбросаны по земному шару такими же «пятнами», как и гены с ограниченным распространением. Кроме того, как мы убедились на основании новейших исследований, гены с «ограниченным распространением» имеют, по-видимому, более обширные ареалы, чем это предполагалось ранее. Представляется вероятным, что в результате сложного взаимодействия сил, которыми определяется частота какого-либо данного гена, частота генов в зависимости от мутаций и отбора образует непрерывный спектр и никакого отчетливого разделения генов на два класса провести нельзя.

6. Ошибка, присущая оценке частоты генов на основании выборок из совокупности особей, связанных родством. В добавление к вышеуказанным динамическим причинам возможных изменений в частоте генов мы должны упомянуть и о чисто «технической» причине кажущихся различий в частоте генов между двумя или большим числом групп. Многие оценки частоты генов, встречающиеся в литературе, опираются на сравнительно малочисленные выборки и произведены не теми эффективными способами, которые были указаны в гл. XIII. Всякие соображения относительно причин различий между двумя популяциями касательно частоты какого-либо определенного гена, представляются бесплодными, если рассматриваемая разница не достигает статистически значимого уровня. Но некоторые оценки вызывают еще более строгую критику вследствие некоторых

особенностей самого материала. Метод максимального правдоподобия, рассмотренный в предыдущих главах, предполагает, что индивидуумы, вошедшие в состав выборки, не связаны между собой родством. Но часто это не соответствует действительному положению вещей, когда антропологи исследуют небольшие селения или деревни, многие из жителей которых связаны друг с другом родственными узами. Способы оценки в таких случаях частоты генов и их различий были предложены Коттерманом [14] и Финни [20, 21]. Если пренебречь применением указанных приемов, то это приводит к значительному занижению оценки дисперсии частоты генов. Это же в свою очередь приводит к занижению дисперсии различия между двумя частотами генов с вытекающим отсюда признанием значимости различий между двумя популяциями, тогда как на самом деле таких различий не существует. Так, для состоящей из 307 американских негров выборки, исследованной одним из настоящих авторов в отношении серологической реакции S, если считать, что входящие в нее люди не находятся между собой ни в каких родственных связях, мы получили бы, что частота хромосом, несущих ген S, равна 0,152 с дисперсией 0,000225; если учесть родственные связи, то оценка частоты хромосом будет сходной (0,159), а оценка дисперсии окажется выше, а именно 0,000672.

7. Осложнения, связанные с истолкованием различий между частотой генов. Проблемы, возникающие при оценке роли отбора, мутаций, дрейфа генов, миграций и ошибок выборки в происхождении видимых различий между двумя популяциями по частоте определенного гена, необычайно сложны. Некоторое представление о характере затруднений, связанных с интерпретацией данных, можно получить при дальнейшем рассмотрении явления серповидности эритроцитов. Это явление обнаружено приблизительно у 15—20% обитателей Африки к югу от Сахары, которых, согласно существующим оценкам, насчитывается около 200 000 000. Однако в то время как можно считать твердо установленным, что в США все люди, гомозиготные по рассматриваемому гену, являются тяжело больными, у некоторых исследователей сложилось мнение, что в Африке, учитывая относительно небольшое число случаев, сведениями о которых мы располагаем, положение дела иное [49]. Допустим на минуту, что гомозиготы в Африке находятся в таком же невыгодном положении, как и в США; тогда исчезновение генов серповидности в результате действия естественного отбора должно было бы происходить очень быстро. Если популяция не находится в состоянии равновесия в отношении этого гена и если, следовательно, ген подвержен элиминации, то мы должны как-то объяснить высокую частоту, которой он должен был обладать

вначале. Если гена может уд беспрецедент в силу сбалан ни оказалось носительно ог упоминали, на привнесен изв прочно укорен среди племен от 2 до 45%. «банту» объедин стороны, исслед мен банту до однородности Весьма сходны странением ге того сообщени ланде. И на эт

8. Некоторые
о частоте генов с интерпретаци (заметим в ско с которыми с гии), мы мож стоящее время гии. Бойд [8] предположение ровки, показан образом:
1) Древнее самой высокой крови (частота группы крови A₂. Возможно у современных своими современ 2) Европей по величине ча сительно высо кой частоте ге генов M и N, 49% и N — ок 3) Африкан венно высокой

вначале. Если же популяция находится в равновесии, то частота гена может удерживаться на определенном уровне лишь в силу беспрецедентных по интенсивности мутационных процессов или в силу сбалансированного полиморфизма. Какое бы объяснение ни оказалось правильным, возникает дальнейшая проблема относительно ограниченного распространения гена. Как мы уже упоминали, нас интересует, возник ли он в самой Африке или привнесен извне? Если ген привнесен извне, то почему он так прочно укоренился только у негров? Как указывалось выше, среди племен банту частота серповидноклеточности варьирует от 2 до 45%. Это как будто показывает, что под названием «банту» объединяется довольно разнородная смесь. С другой стороны, исследование частоты генов *A*, *B*, *O* у различных племен банту до сих пор не обнаружило какой-либо сравнимой неоднородности [19, 51, 52]. Как же разрешить это противоречие? Весьма сходные с этим вопросы возникают и в связи с распространением гена талассемии, в частности ввиду вышеупомянутого сообщения о высокой частоте этого заболевания в Таиланде. И на этот вопрос мы также не имеем ответа.

8. Некоторые заключения, сделанные на основании данных о частоте генов. Теперь, представляя себе трудности, связанные с интерпретацией исследований частоты генов в популяциях (заметим в скобках, что эти трудности несколько не больше тех, с которыми обычно приходится сталкиваться в антропологии), мы можем рассмотреть основные из полученных в настоящее время результатов, имеющих значение для антропологии. Бойд [8] сообщил уже ранее высказанное Винером [60] предположение — признать основные серологические группировки, показанные в табл. 56 и охарактеризованные следующим образом:

1) Древнеевропейская группа (гипотетическая). Обладает самой высокой частотой (свыше 30%) Rh-отрицательной группы крови (частота гена $rh > 0,6$) и, вероятно, полным отсутствием группы крови В. Относительно высокая частота генов Rh_1 и A_2 . Возможно, что ген *N* встречается несколько чаще, чем у современных европейцев. В настоящее время представлен своими современными потомками — басками.

2) Европейская (кавказская) группа. Обладает следующей по величине частотой гена rh (ген Rh-отрицательности) и относительно высокой частотой генов Rh_1 и A_2 при умеренно высокой частоте генов других групп крови. «Нормальная» частота генов *M* и *N*, т. е. число людей *M* — около 30%, *MN* — около 49% и *N* — около 21%.

3) Африканская (негроидная) группа. Обладает необыкновенно высокой частотой гена Rh^0 , умеренной частотой гена rh ,

относительно большой частотой гена A_2 , редкостью промежуточных генов A ($A_{1,2}$ и т. п.) и гена Rh и довольно высокой частотой гена B . Соотношение генов M и N , вероятно, нормальное.

4) Азиатская (монголоидная) группа. Обладает высокой частотой генов A_1 и B и самой высокой из всех известных частотой редкого гена Rh^z , но очень низкой частотой (если они вообще встречаются) генов A_2 и rh (ген Rh -отрицательности). Соотношение генов M и N нормальное. (Возможно, что обитатели Индии окажутся азиатской подгруппой или даже особой в серологическом отношении расой, но, к сожалению, прямых сведений об этом нет.)

5) Группа американских индейцев. Обладает различными (иногда высокими, иногда снижающимися до нуля) частотами гена A_1 , полным отсутствием A_2 , а вероятно, также B и rh . Низкая частота гена N . Встречается ген Rh^z .

6) Австралийская группа. Обладает высокой частотой гена A_1 ; отсутствуют гены A_2 и rh , высокая частота гена N (и, следовательно, малая — гена M). Встречается ген Rh^z .

Таблица 56

Приближенные значения частоты некоторых генов у 6 групп населения земного шара [8]

Гены	Древне-европейская	Европейская (кавказская)	Африканская (негроидная)	Азиатская (монголоидная)	Американские индейцы	Австралийская
$A(A_1 + A_2)$. . .	$\sim 0,25$	$0,2-0,3$	$0,1-0,2$	$0,15-0,4$	$0,1-0,6$	$0,1-0,6$
Отношение* A_2/A_1	$> 0,5?$	$0,1-0,3$	$\sim 0,4$	0	0	0
B	$< 0,01?$	$0,05-0,20$	$0,05-0,25$	$0,1-0,3$	0	0
N	$> 0,5?$	$0,3-0,5$	$\sim 0,5$	$0,4-0,5$	$0,1-0,2$	$0,8-1,0$
Rh -отрицательность (r) . . .	$> 0,5?$	0,4	$\sim 0,25$	0	...	0
Rh^o (R^o)	$< 0,1?$	$\sim 0,1$	$\sim 0,6$	$\sim 0,01$	$\sim 0,01$	$\sim 0,01$
ptc **	$\sim 0,5$	$0,55-0,7$	$\sim 0,45$	0	0	0
Несекреторы ***	?	$\sim 0,5$	$> 0,6$?	?	?
Другие гены ****	?	rh'	$A_{1,2}$	Rh^z	Rh^z	Rh^z

* Для удобства вычислений даны отношения двух подгрупп A_1 и A_2 , а не отношение частот генов p_2/p_1 .

** Рecessивный ген для «нечувствительности» к фенилтиокарбамиду.

*** Рecessивный ген, обуславливающий отсутствие особых растворимых в воде веществ в желудочном соке, слюне и т. п.

**** Другие гены, частота которых в данной популяции, по-видимому, выше, чем у других рас. Ген серповидноклеточности, отсутствующий в оригинальной таблице, следовало бы включить в графу для африканской группы.

В какой мере эта серологическая классификация согласуется с традиционными схемами антропологов? Разница между ними невелика. Тот, кто склонен умалять заслуги генетики популяций, мог бы сказать, что мы не очень-то далеко продвинулись вперед (если вообще продвинулись) по сравнению с прежним. Но это не совсем верно. Начать с того, что если бы мы даже не имели никаких антропологических (антропометрических) измерений, то мы все же обладали бы ценной системой классификации, столь же полезной, как и антропологическая, и в качестве точного метода значительно более изящной. Кроме того, эта классификация представляет собой живую, растущую совокупность данных, а не косную в сущности систему. На горизонте уже видны контуры пышного развития, которое позволит создать систему, значительно превосходящую все, чем мы располагали в прошлом. Кроме того, в некоторых случаях серологические данные в сочетании с другими известными фактами, существенно помогли выяснить некоторые связи. Необходимость экономии места позволяет нам рассмотреть лишь один пример такого рода. Жители крайнего юго-запада Франции и северо-востока Испании, в западных отрогах Пиренеев, а также вдоль побережья в глубине Бискайского залива численностью в несколько сот тысяч человек говорят на весьма примитивном наречии, называемом «баскское», или «ейскарское». Их язык не похож ни на один другой из европейских языков. Их обычаи и их музыка отличают их от всех других народов Западной Европы. По своим физическим признакам народности, говорящие на языке басков, представляют собой до некоторой степени смесь, но характеризуются в основном брахицефалией, обладая широкими висками черепами и треугольным овалом лица, и в этом отношении они отличаются от населения современной Испании с более долихоцефалическим черепом. Брахицефалия выражена у них в большей степени, чем у обитателей Южной Франции. Они обычно отличаются высоким ростом. Отношение басков, как называют этот народ, к другим европейским народностям долгое время вызывало горячие споры. Предыдущее изложение не подготовило читателя к тому, чтобы он мог разобраться во всех тонкостях приводившихся при этом доводов, относящихся главным образом к антропометрии и этнографии; поэтому мы лишь укажем, что, помимо общего мнения о происхождении басков от кавказской группы, по этому вопросу высказывались самые разноречивые суждения.

Группы крови басков также говорят об ее своеобразии [11, 56]. Ген группы крови *B* имеет очень низкую частоту (0,0265). Частота гена *O* сравнительно высока (0,7172). Отношение $A_1 : A_2$ примерно такое же, как и у большинства европейских народностей. Определения частоты *MN* свидетельствуют о небольшом,

Таблица 56

у 6 групп

Американские индейцы	Австралийские
1—0,6	0,1—0,6
0	0
0	0
1—0,2	0,8—1,0
...	0
0,01	~0,01
0	0
?	?
Rh^z	Rh^z

A_2 , а не отношение
их в воде вещества
выше, чем у дру-
гие, следовательно бы

но статистически достоверном преобладании N по сравнению с обычной для европейцев цифрой. Однако частота генов Rh отличается от того, что наблюдалось у всех до сих пор исследованных народов, относительной частотой гена $cde(r) = 0,5316$, и относительной редкостью E [$cDE(R^2) = 0,0707$, $cdE(r'') = 0,0025$]. Эти данные побудили Чалмерса, Айкина и Мурана написать: «Таким образом, мы видим, что почти во всех отношениях, в которых распределение групп крови у басков отличается от распределения их у других народов Западной Европы, у народов Восточной Европы обнаруживается противоположная тенденция. Поэтому в качественном отношении мы имеем много оснований предполагать, что современное население Западной Европы возникло как смесь народов, родственных баскам, с народами, родственными современным народам Восточной Европы, хотя они, возможно, характеризуются более крайними признаками, чем теперешние обитатели Восточной Европы». Эти-то факты и привели Бойда (см. табл. 56) к отождествлению басков с древнеевропейской группой, сохранившейся в настоящее время лишь в виде этого малочисленного реликта. Интересно отметить, что открытие у басков Rh -типов подтвердило предположение Холдена и Винера о « Rh -отрицательной расе» (см. п. 4), позволяющее решить проблему о естественном отборе, поставленную существующей в настоящее время частотой генов Rh в населении Европы.

9. Изоляты. Термин «изолят» применяется к группе населения, члены которой в течение нескольких или даже многих поколений по тем или иным причинам лишены в большей или меньшей степени возможности вступления в брак со своими соседями. Изоляция может быть вызвана географическими или социальными факторами. Термин имеет, конечно, относительный характер. На одном конце стоят полные изоляты; они встречаются редко. Чаще термин употребляется в менее строгом смысле для обозначения групп, члены которых редко вступают в браки вне этих групп. Как мы уже указывали, становится все более ясным, что доисторическое человеческое общество было поделено на большое число таких изолятов. Исследование Бёрдсела [6] над племенной организацией австралийских бушменов, культура которых в основном находится на стадии палеолита, особенно показательна в этом отношении. Это имеет важное значение для наших представлений о происхождении и природе морфологических различий, которые встречаются между современными группами людей. Ибо, как мы уже видели, именно при таких условиях роль случая — через посредство генетико-автоматических процессов — особенно велика. Представляется спорным, как далеко следует заходить в попытках найти адаптивное

значение рас
селения, как
села [13].

Нет сом
шаются, ино
заключаемы
иногда же е
женцев Вос
бенно ярким
лями Гавай
регрессию к

10. Изуч
в сравнител
родностей, т
ций дают в
каждая из п
происшедше
начальные ч
то мы мож
в возникше
этой послед
в виду одну

где q_n — ок
в популяци
лиц в попул
лиц в попу
словами, о
просто взве
ций.

В работ
ставе некот
ной частот
с частотам
ленном соо
вечающая
алгебраиче

Этой
надо р

значение различий, существующих между разными группами населения, как это было сделано в сводке Куна, Гарна и Бёрдсела [13].

Нет сомнения, что по всему миру изоляты быстро разрушаются, иногда прямо на глазах, как, например, при браках, заключаемых военнослужащими оккупационных армий США, иногда же еще и более резко — как при смешанных браках уроженцев Востока с представителями кавказской расы, чему особенно ярким примером являются браки португальцев с жителями Гавайских островов. В результате, конечно, это вызывает регрессию к общему среднему типу.

10. Изучение смешанных популяций. Если известно, что в сравнительно недавнее время произошло смешение двух народностей, то в некоторых случаях концепции генетики популяций дают возможность довольно точно оценить, в какой мере каждая из первоначальных народностей представлена в третьей, происшедшей от них народности, или, если известны первоначальные частоты генов и численность смешивающихся групп, то мы можем вычислить ожидаемую окончательную частоту в возникшей популяции. Мы начнем с рассмотрения именно этой последней задачи. Соответственная формула, имеющая в виду одну пару аллелей, будет:

$$q_n = \frac{cq_c + dq_d}{c + d},$$

где q_n — окончательная частота гена x , q_c — частота гена x в популяции C , q_d — частота гена x в популяции D , c — число лиц в популяции C , включенных в новую популяцию, d — число лиц в популяции D , включенных в новую популяцию. Иными словами, ожидаемая окончательная частота представляет собой просто взвешенную среднюю из двух частот исходных популяций.

В работах по антропологии чаще возникает вопрос не о составе некоторой гипотетической производной популяции, а о данной частоте гена q_n , возникшей при смешении двух популяций с частотами генов q_c и q_d , причем спрашивается, в каком соотношении произошло смешение этих популяций? Отвечающая на этот вопрос формула, выведенная из предыдущей алгебраическими преобразованиями, имеет вид

$$\frac{c}{c + d} = \frac{q_n - q_d}{q_c - q_d}.$$

Этой формулой можно воспользоваться, если, например, надо решить, сколько могло быть белых среди предков среднего

американского негра. Можно считать установленным, что огромное большинство негров-рабов, ввезенных в США, происходило с Золотого Берега и из прилегающих областей и в более позднюю эпоху рабства и в меньшем числе — из Бельгийского Конго и других мест. В результате шести исследований серповидности эритроцитов, наблюдавшейся среди 7096 жителей Золотого Берега и 852 — Бельгийского Конго, было установлено, что частота ее равна 15,5%. Из общего числа 10 858 американских негров, обследованных разными лицами, у 10,6% были обнаружены серповидные эритроциты. Все они, за редкими исключениями, гетерозиготы. Так, среди американских негров $2q_n(1 - q_n) = 0,106$, откуда $q_n = 0,056$. Для африканских негров вычисление дает $q_c = 0,085$. Величина же q_d равна нулю; $c/(c + q)$ равно, следовательно, 0,66; иными словами, 34% предков не принадлежали к негритянской расе.

Другой хотя и менее достоверный подход к той же задаче дают определения частоты гена R^0 . В Западной Африке этот ген имеет частоту, близкую к 0,63. С другой стороны, у европейцев частота этого гена равна примерно 0,02. Насколько нам сейчас известно, частота этого гена у американских индейцев сходна с цифрой для европейцев или несколько ниже ее. У американских негров частота гена равна примерно 0,44 (сводку см. [25]). Если символом c обозначить то, что привнесено совместно индейской и кавказской народностями, то $c/(c + d)$ окажется равным 0,69. Следовательно, согласно этому подходу, среди предков американских негров 31% не принадлежал к негритянской расе. Расхождение между результатами этих двух подходов невелико и может даже совсем исчезнуть, если мы будем располагать более точными данными о частотах обоих генов — серповидноклеточности и R^0 .

Учитывая, что в каждом поколении некоторое число лиц, имеющих в числе своих предков негров, могут в силу генетической рекомбинации внешне иметь вид белых, действительная доля примеси должна быть выше 31—34%. Эта общая цифра замечательно хорошо согласуется с указанием этнографов, что примерно треть предков американских негров состоит из лиц кавказской и индейской рас [27, 38, 40].

Недавнее исследование Альвареца [2] служит превосходным примером того, как можно при помощи законов иммуногенетики докопаться до исторических событий, скрытых от нас временем и отсутствием достоверных сведений. Речь идет о судьбе индейцев, населявших территорию нынешней Доминиканской республики, после прибытия туда испанских конкистадоров около 400 лет назад. Существует мнение, что конкистадоры истребили индейцев так стремительно, что число смешанных браков конкистадоров и индейцев или индейцев с неграми-рабами, ввезен-

ными тогдашним, т. е. пр...
что современ...
нельзя объ...
панцами и...
Если ввиду...
группы кро...
рые имеютс...
а также в I...
групп О и М...
наблюдающ...
водят к пр...
15—20%. О...
простой сме...
более ярко...
факт, котор...
о действите...
в таких мес...

11. О п...
пользовали...
термин исп...
ниях, что о...
репутация...
ток исполь...
идей о пре...
ток, котор...
Совершенство...
число груп...
подраздел...
от дробно...
мы исполн...
тики попу...
подвергая...
лизу, она...
ными, а с...
иными сл...
лучшим о...
ном [54]:...
людей, о...
всех дру...
Более...
можно н...
[18]. Дал...
ЮНЕСКО...
19*

ными тотчас же после завоевания, могло быть самым ничтожным, т. е. практически их не было вовсе. Альварец же показал, что современное соотношение групп крови А, В, О; MN и Rh нельзя объяснить на основании простого смешения негров с испанцами и что необходимо допустить наличие третьего элемента. Если ввиду отсутствия подлинных сведений предположить, что группы крови индейцев-аборигенов были сходны с теми, которые имеются у современных индейцев на юго-западе США, а также в Центральной и Южной Америке (высокая частота групп О и М и низкая частота Rh-отрицательности; ср. [44]), то наблюдающиеся в настоящее время частоты групп крови приводят к предположению о примеси индейцев в количестве 15—20%. Отклонения от того, что можно было бы ожидать от простой смеси негров с представителями кавказской расы наиболее ярко выражены в горных, менее доступных местностях, — факт, который служит добавочным подкреплением гипотезы о действительной примеси индейского племени, так как именно в таких местах индейцам легче было найти себе прибежище.

11. О понятии расы. До сих пор мы в этой книге почти не пользовались термином *раса*. Дело в том, что в прошлом этот термин использовался разными авторами в столь разных значениях, что он в значительной степени утратил смысл. В частности, репутация этого термина сильно пошатнулась вследствие попыток использовать его для провозглашения и распространения идей о превосходстве одних групп людей над другими — попыток, которым нет места в современных научных построениях. Совершенно очевидно, что человечество делится на некоторое число групп, которые можно обозначать термином *раса*. Число подразделений, признаваемых расами, зависит главным образом от дробности тех различий между группами популяций, которые мы используем в качестве критериев. Существенный вклад генетики популяций в решение этой проблемы состоит в том, что, подвергая различия между расами точному генетическому анализу, она доказала, что эти различия редко бывают абсолютными, а скорее сводятся к разнице в частотах генов. Говоря иными словами, различия между расами оказываются преимущественно количественными, а не качественными. Мы считаем лучшим определением понятия расы определение, данное Стернсом [54]: «Генетически более или менее изолированная группа людей, обладающих общим геномом, который отличает ее от всех других подобных изолятов».

Более подробное изложение современных взглядов на расы можно найти у Гёксли и Гэддона [29], Дэнна и Добржанского [18], Дальберга [16], Каунта [15], Бойда [8] и в постановлениях ЮНЕСКО [62].

ЛИТЕРАТУРА

1. Allen F. H., Diamond L. K., Niedziela B., A new blood-group antigen, *Nature*, 167, 482 (1951).
2. Alvarez J. J., Studies in the A-B-O, M-N, and Rh-Hr blood factors in the Dominican Republic, with special reference to the problem of admixture, *Am. J. Phys. Anthropol.*, 9, 127—148 (1951).
3. Banton A. H., A genetic study of Mediterranean anaemia in Cyprus, *Am. J. Human Genetics*, 3, 47—64 (1951).
4. Bianco I., Montalenti G., Silvestroni E., Siniscalco M., Further data on genetics of microcythaemia or thalassaemia minor and Cooley's disease or thalassaemia major, *Ann. Eugenics*, 16, 299—315 (1952).
5. Birdsell J. B., Some implications of the genetical concept of race in terms of spatial analysis, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 15, 259—314 (1950).
6. Birdsell J. B., Some environmental and cultural factors influencing the structuring of Australian aboriginal populations, *Amer. Naturalist*, 87, 171—207 (1953).
7. Boyd W. C., Blood groups, *Tabulae biol.*, 17, 113—240 (1939).
8. Boyd W. C., Genetics and the races of man, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1950.
9. Brown A. R. R., Former numbers and distribution of the Australian aborigines, *Official Year Book of the Commonwealth of Australia*, 23, 669—696, Melbourne, Government Printer, 1930.
10. Caminopetros J., Sickle cell anomaly as sign of Mediterranean anaemia, *Lancet*, 1, 687—693 (1952).
11. Chalmers J. N. M., Ikin E. W., Mourant A. E., The ABO, MN, and Rh blood groups of the Basque people, *Am. J. Phys. Anthropol.*, n. s., 7, 529—544 (1949).
12. Choremis C., Zervos N., Constantinides V., Zannos L., Sickle cell anaemia in Greece, *Lancet*, 1, 1147—1149 (1951).
13. Coon C. S., Garn S. M., Birdsell J. B., *Races: a study of the problem of race formation in man*, Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1950.
14. Cotterman C. W., A weighting system for the estimation of gene frequencies from family records, *Contr. Lab. Vert. Biol.*, University of Michigan, No. 33, pp. 1—21 (1947).
15. Count E. W. (ed.), *This is race*, New York, Henry-Schuman, 1950.
16. Dahlberg G., *Race, reason, and rubbish*, London and New York, Columbia University Press, 1946.
17. Dahlberg G., *Mathematical methods for population genetics*, New York, S. Karger, Ltd., 1947.
18. Dunn L. C., Dobzhansky T., *Heredity, race, and society*, New York, Mentor Books, 1946.
19. Elsdon-Dew R., Blood groups in Africa, *Pub. South African Inst. M. Res.*, 9, 29—94 (1939).
20. Finney D. J., The estimation of gene frequencies from family records. I. Factors without dominance, *Heredity*, 2, 199—218 (1948).

21. Finney D. J., Factors without dominance, *Heredity*, 2, 199—218 (1948).
22. Ford E. B., *The genetics of populations*, London, Chapman and Hall, 1954.
22. Fox A. L., The genetics of populations, *Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 40, 174 (1944).
24. Glass B., The genetics of populations, *Genetics*, 2, 174 (1944).
25. Glass B., Li C. C., *On the American population*, *Genetics*, 2, 174 (1944).
26. Haldane J. B., *The theory of natural selection*, London, Macmillan, 1932.
27. Herskovits M., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
28. Hirschfeld L., *The evolution of man*, New York, Holt, 1942.
29. Huxley J. S., *The evolution of man*, London, Chapman and Hall, 1932.
30. Ikin E. W., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
31. Lahovary N., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
32. Laughlin W. S., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
33. Lehmann H., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
34. Lehmann H., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
35. Levine P., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
36. Levine P., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
37. Lundman B., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
38. Meier A., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
39. Mollison R., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
40. Montagu A., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
41. Mourant A. E., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
42. Neel J. V., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.
43. Neel J. V., *The ethnology of the Negro*, New York, Holt, 1942.

21. Finney D. J., The estimation of gene frequencies from family records. II. Factors with dominance, *ibid.*, pp. 369—390 (1948).
22. Ford E. B., Genetics for medical students, London, Methuen & Co., Ltd., 1942.
22. Fox A. L., The relationship between chemical constitution and taste, *Proc., Nat. Acad. Sc.*, 18, 115—120 (1932).
24. Glass B., The action of selection on the principal Rh alleles, *Am. J. Human Genetics*, 2, 269—278 (1950).
25. Glass B., Li C. C., The dynamics of racial intermixture — an analysis based on the American Negro, *Am. J. Human Genetics*, 5, 1—20 (1953).
26. Haldane J. B. S., Selection against heterozygosis in man, *Ann. Eugenics*, 11, 333—340 (1942).
27. Herskovits M. J., The myth of the Negro past, New York, Harper & Bros., 1942.
28. Hirszfild L., Hirszfild H., Serological differences between the blood of different races, *Lancet*, 197, 675—679 (1919).
29. Huxley J. S., Haddon A. C., We Europeans, London and New York, Harper & Bros., 1936.
30. Ikin E. W., Mourant A. E., The frequency of the Kidd blood-group antigens in Africans, *Man*, 52, 21 (1952).
31. Lahovary N., Bioserological methods of human classification, *Science*, 117, 259—269 (1953).
32. Laughlin W. S., Blood groups, morphology and population size of the Eskimos, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 15, 165—173 (1950).
33. Lehmann H., Cutbush M., Sub-division of some southern Indian communities according to the incidence of sickle-cell trait and blood groups, *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 46, 380—384 (1952).
34. Lehmann H., Raper A. B., Distribution of the sickle-cell trait in Uganda and its ethnological significance, *Nature*, 164, 494 (1949).
35. Levine P., Serological factors as possible causes in spontaneous abortions, *J. Hered.*, 34, 71—80 (1943).
36. Levine P., Vogel R., Rosenfield R. E., Hemolytic disease of the newborn, *Adv. Pediatrics*, 6, 97—156 (1953).
37. Lundman B., Geography of human blood groups, *Evolution*, 2, 231—237 (1948).
38. Meier A., A study of the racial ancestry of the Mississippi college Negro, *Am. J. Phys. Anthropol.*, 7, 227—240 (1949).
39. Mollison R. L., Blood transfusions in clinical medicine, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1951.
40. Montagu A. M. F., Origins of the American Negro, *Psychiatry*, 7, 163—174 (1944).
41. Mourant A. E., The blood groups of the peoples of the Mediterranean area, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 15, 221—231 (1950).
42. Neel J. V., The inheritance of the sickling phenomenon, with particular reference to sickle cell disease, *Blood*, 6, 389—412 (1951).
43. Neel J. V., The population genetics of two inherited blood dyscrasias in man, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 15, 141—158 (1951).

44. Ottensooser F., Pasqualin R., Blood types of Brazilian Indians (Matto Grosso), *Am. J. Human Genetics*, 1, 141—155 (1949).
45. Patau K., Die mathematische Analyse der Evolutionvorgänge, *Ztschr. f. Abstamm.- u. Vererbungslehre*, 76, 220—228 (1939).
46. Pantin A. M., Janqueira P. C., Blood groups of Brazilian Indians, *Nature*, 167, 998 (1951).
47. Race R. R., The eight blood group systems and their inheritance, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 15, 207—220 (1950).
48. Race R. R., Sanger R., Blood groups in man, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1950.
49. Raper A. B., Sickle-cell disease in Africa and America — a comparison, *J. Trop. Med.*, 53, 49—53 (1950).
50. Sanghvi L. D., ABO blood groups and sex ratio at birth in man, *Nature*, 168, 1077 (1951).
51. Shapiro M., The ABO, MN, P, and Rh group systems in the South African Bantu, *South African M. J.*, 25, 165—170 (1951).
52. Shapiro M., Further evidence of homogeneity of blood group distribution in the South African Bantu, *ibid.*, pp. 406—411 (1951).
53. Silvestroni E., Bianco I., Microcythemia, constitutional microcytic anemia, and Cooley's anemia, *Am. J. Human Genetics*, 1, 83—93 (1949).
54. Stern C., Principles of human genetics, San Francisco, W. H. Freeman and Co., UNESCO, 1952. The race concept, Paris, UNESCO, 1952.
55. Tindale N. B., Distribution of Australian aboriginal tribes: a field survey, *Tr. Roy. Soc. South Australia*, 64, 140—231 (1940).
56. Van der Heide H. M., Magnée W., van Loghem J. J., Souchard L., Blood group distribution in Basques. *Am. J. Human Genetics*, 3, 356—361 (1951).
57. Van Loghem J. J., Spaander J., L'influence de l'incompatibilité du système ABO sur l'antagonisme Rh, *Rev. d'hémat.*, 3, 276—286 (1948).
58. Waterhouse J. A. H., Hogben L., Incompatibility of mother and foetus with respect to the iso-agglutinin A and its antibody, *Brit. J. Social. Med.*, 1, 1—17 (1947).
59. Wiener A. S., The Rh factor and racial origins, *Science*, 96, 407—408 (1942).
60. Wiener A. S., Blood groups and transfusion, 3d ed., Springfield, Ill., and Baltimore, Charles C Thomas, 1943.
61. Wiener A. S., Blood grouping tests in anthropology, *Am. J. Phys. Anthropol.*, 6, 236—237 (1948).
62. UNESCO. The race concept, Paris (1952).

В США
заканчивает
ние многоп
оценки взаи
данного фе
представляе
принести ге

1. Проис
по крайней
которых мо
и оплодотво
оплодотворе
дии развити
лится; 4) я
дробления я
оплодотворе
тельств, кот
туации дейс
много косве
морфологич
численных с
до известно
нием этих б
Двуяйце
оплодотворе
личными по
яйцевые же
оплодотворе
ваются мон
вило, эти де
крепления
терью, — к
в течение е
развиваютс
вает оберн

ГЛАВА XVI

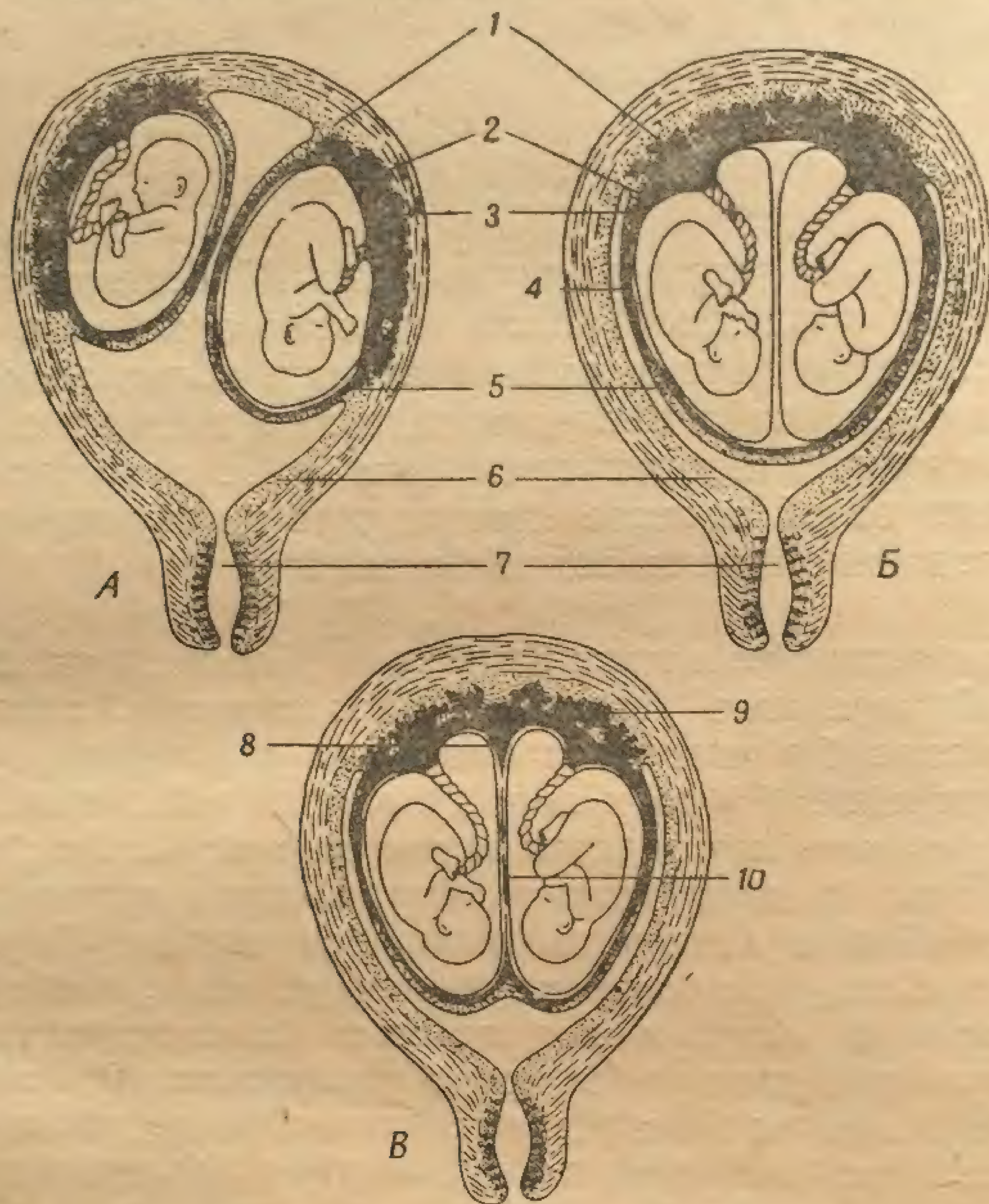
Близнецы

В США приблизительно из каждых 86 беременностей одна заканчивается рождением более чем одного ребенка. Это явление многоплодия дает в руки генетику полезное орудие для оценки взаимодействия наследственности и среды в становлении данного фенотипа. В этой главе мы намерены выяснить, что представляет собой явление многоплодия и какую пользу может принести генетике исследование близнецов.

1. Происхождение и типы близнецов. Можно представить себе по крайней мере пять различных биологических ситуаций, при которых могли бы появиться близнецы, а именно образование и оплодотворение: 1) двух яиц; 2) одного лишь яйца, если это оплодотворенное яйцо делится затем на какой-либо ранней стадии развития; 3) двуклеточного яйца, которое впоследствии делится; 4) яйца и большого полярного тельца; 5) продуктов дробления яйца, которое разделилось до того, как произошло оплодотворение. Хотя и нет прямых цитологических доказательств, которые давали бы право утверждать, что все эти ситуации действительно встречаются у человека, все же имеется много косвенных доводов, главным образом серологических и морфологических, что по крайней мере первые две из перечисленных ситуаций действительно осуществляются и притом до известной степени регулярно. Мы ограничимся рассмотрением этих более обычных ситуаций.

Двуяйцевые близнецы, т. е. близнецы, развившиеся из двух оплодотворенных яиц, могут быть как одинаковыми, так и различными по полу и называются *дизиготными* близнецами. Однояйцевые же близнецы, т. е. близнецы, развившиеся из одного оплодотворенного яйца, всегда тождественны по полу и называются *монозиготными*, или *идентичными*, близнецами. Как различаются близнецы различаются: 1) по характеру прикреплению плаценты — органа, связывающего зародыш с матерью, — к матке и 2) оболочками, окружающими зародыш в течение его развития. В случае дизиготных близнецов обычно развиваются две отдельные плаценты и каждый зародыш бывает обернут двумя оболочками, из которых внутренняя

называется *амнион*, а внешняя *хорион* (фиг. 49). Дизиготные близнецы являются, следовательно, *дихорионными*, т. е. у каждого из них имеется свой особый хорион. У идентичных же близнецов характер прикрепления плаценты и число зародышевых оболочек, принадлежащих каждому близнецу, бывают



Фиг. 49. Схематическое изображение различных возможных взаимоотношений между плацентой и зародышевыми оболочками [19].

А. Двухяйцевые близнецы с совершенно изолированными плацентами и зародышевыми оболочками. Б. Однояйцевые близнецы с одной плацентой и общим хорионом. В. Двухяйцевые близнецы с вторично сращенными плацентой и хорионом. 1 — основная децидуальная оболочка; 2 — ворсинки хориона; 3 — амнион; 4 — капсулярная децидуальная оболочка; 5 — гладкий хорион; 6 — париетальная децидуальная оболочка; 7 — канал шейки матки; 8 — пространство сросшихся хорионов между двумя амниотическими оболочками; 9 — место слияния плацент; 10 — остатки капсулярной децидуальной оболочки.

различными в зависимости от того, когда произошло разделение зародыша, давшее начало близнецам. Если разделение происходит до имплантации, то продукты дробления яйца могут оказаться имплантированными на таком расстоянии друг от друга, при котором возможно образование двух плацент и двух хо-

рионов. С др
временно с и
сто сращение
в один общи
гут иметь ка
эти типа де
при исследов
нер нашел, ч
лишь один х
того, монози
близнецов. У
бывают моно
не служит бе

2. Частот
ния близнецо
тельно варь
близнецов и
до одного на
Действитель
цов столь ве
под сомнен
ших в больш
при родах п
При таких у
рождения д
об аннамита
высокой дет
регистриров
вых [12]. Но
останутся м
согласно ко
дов среди а
на 145 сред
Различи
быть обусл
дизиготных
этих двух
следующим
в зависимо
1) пары, в
торых оба
младенец м
стим, что о
и что р и
чек для

рионов. С другой стороны, если расщепление происходит одновременно с имплантацией или следует за ней, то будет иметь место сращение плаценты и оба близнеца окажутся завернутыми в один общий хорион. Таким образом, идентичные близнецы могут иметь как один общий, так и два отдельных хориона, и оба эти типа действительно встречаются, как показал Штейнер [25], при исследовании плацент у 132 пар однополых близнецов. Штейнер нашел, что во всех случаях, когда можно было обнаружить лишь один хорион, близнецы были монозиготными, но, кроме того, монозиготными оказались также 24 из 100 дихорионных близнецов. Хотя, по-видимому, монозиготные близнецы чаще бывают монохорионными, ясно, что наличие двух хорионов еще не служит безусловным доказательством дизиготности.

2. Частота рождения близнецов. Как общая частота рождения близнецов, так и частота каждого из двух типов значительно варьирует в разных странах. Общая частота рождений близнецов изменяется от 1 на 35 родов в Южной Родезии [21] до одного на 1000 родов у аннамитов в Южном Вьетнаме [16]. Действительно ли изменчивость в частоте рождений близнецов столь велика, как следует из этих сообщений, все же стоит под сомнением. Первая цифра основана на родах, протекавших в больницах, а в Южной Родезии помещение в больницу при родах представляется скорее исключением, чем правилом. При таких условиях вполне возможно, что сведения о частоте рождения двоен окажутся завышенными. Что касается сведений об аннамитах, то они, напротив, вероятно, занижены вследствие высокой детской смертности в азиатских странах и тенденции регистрировать лишь тех из близнецов, которые остались в живых [12]. Но, если даже отвергнуть эти крайние оценки, все же останутся многочисленные и достаточно достоверные данные, согласно которым частота близнецов изменяется от 1 на 70 родов среди американских негров, скандинавов и бельгийцев до 1 на 145 среди японцев.

Различия, наблюдаемые в общей частоте близнецов, могут быть обусловлены колебаниями частоты монозиготных (МЗ) и дизиготных (ДЗ) близнецов или же и тех и других. Частоту этих двух типов близнецов можно приблизительно определить следующим образом [30]; если разбить близнецов на группы в зависимости от пола, то можно различать три категории: 1) пары, в которых оба младенца женского пола; 2) пары, в которых оба младенца мужского пола, и 3) пары, в которых один младенец мужского, а другой — женского пола. Если мы допустим, что оплодотворение представляет собой случайный процесс и что p и q — частоты среди новорожденных мальчиков и девочек для всей популяции, распределение по полу среди

дизиготных близнецов будет иметь следующий вид:

$$p^2(\text{♂♂}) + 2pq(\text{♂♀}) + q^2(\text{♀♀}) = 1.$$

Из этих трех групп только та, которая включает младенцев различного пола, может быть опознана как состоящая из одних дизиготных пар. Однако мы замечаем, что

$$\frac{\text{Неодинаковые по полу ДЗ}}{\text{Все ДЗ}} = \frac{2pq}{p^2 + 2pq + q^2} = \frac{2pq}{1},$$

откуда

$$\text{Все ДЗ} = \frac{\text{Неодинаковые по полу ДЗ}}{2pq} + \text{Все МЗ} = (\text{Все близнецы} - \text{все ДЗ}).$$

Более простой подход, дающий удовлетворительное приближение к оценке доли монозиготных близнецов, в большинстве случаев состоит в простом вычитании из общего числа однополых пар близнецов наблюдаемого числа разнополых пар. Разность между этими числами дает число монозиготных близнецов. Этот расчет основывается на допущении, что частота обоих полов среди новорожденных одинакова; вообще говоря, в действительности это не совсем так, но все же отклонение от отношения 1:1 достаточно мало, чтобы можно было оправдать такой метод определения.

Таблица 57

Частота монозиготных и дизиготных близнецов среди японцев и «белого» и «небелого» населения США [12, 28]

Годы	Популяция	Среднее (за год) число пар близнецов с установленным полом	Среднее число пар, распределенных по полу			Частота рождений мальчиков во всей популяции	Частота близнецов на 100 родов	
			♂♂	♂♀	♀♀		МЗ	ДЗ
1922—1936	«Белые» (США)	21 014	7251	6911	6852	51,60	0,385	0,744
	«Небелые» (США)	3 363	1091	1195	1077	51,32	0,408	1,005
1926—1931	Японцы (выборка из сельских местностей)	1 420	598	275	547	52,20	0,425	0,272

В табл. 57 даны частоты моно- и дизиготных близнецов среди «белого» и «небелого» населения США, а также среди японцев,

полученные более «точным» методом. Эти данные показывают, что частота дизиготных близнецов в этих трех популяциях отличается почти в четыре раза. Различия в общей частоте близнецов в этих популяциях, по-видимому, обусловлены главным образом различиями в частоте дизиготных близнецов.

3. Частота многоплодных родов различных типов. Подавляющее большинство многоплодных родов — это появление на свет двух младенцев, но в отдельных случаях у человека беременность заканчивается рождением тройни, четверни и даже большего числа детей. Как и следовало ожидать, частота этих случаев уменьшается с увеличением числа младенцев (табл. 58).

Таблица 58

Частота многоплодных рождений среди японцев и «белого» и «небелого» населения США [12, 28]

Годы	Население	Среднее (за год) число рождений	Двойни		Тройни		Четверни	
			среднее (за год) число	% к общему числу рожив- шихся	среднее (за год) число	% к общему числу рожив- шихся	среднее (за год) число	% к общему числу рожив- шихся
1922—1936	«Белые» (США) . . .	1 862 641	21 023	1,129	202,87	0,01088	3,27	0,000177
	«Небелые» (США) . . .	237 897	3 365	1,413	46,87	0,01939	1,00	0,000397
1926—1931	Японцы (вы- борка из сельских местностей)	204 351	1 425	0,697	9,67	0,00473	—	—

Мы замечаем, что среди «белого» населения число троен составляет 1 на 10 000, а четверни встречаются примерно в одном случае на каждые 600 000. Кроме того, мы замечаем, что тройни и четверни чаще встречаются среди «небелых», чем среди «белых», и наиболее редки среди японцев.

Существует интересная приближенная форма распределения частоты троен, четверней и т. д., известная под названием закона Геллина. Геллин в 1895 г. заметил, что частоты троен, четверней и т. д. приблизительно соответствуют $(f_t)^2$, $(f_t)^3$ и т. д., где (f_t) — частота двоен в данном населении. Согласно этому закону, частота троен в «белом» населении США должна быть равна $(1/89)^2$, наблюдение же дает $(1/100)^2$. Точно так же для «небелого» населения США и для японцев в соответствии

с законом Геллина следовало бы ожидать величины $(1/71)^2$ и $(1/145)^2$ для троен, наблюдения же дают $(1/71)^2$ и $(1/141)^2$.

4. Установление типа зиготности у двоен. Часто интересно бывает знать, является ли данная пара близнецов моно- или дизиготной. Для того чтобы составить суждение об этом, в прошлом обычно полагались на тщательную оценку сведений о природе околоплодных оболочек и на степень физического сходства между близнецами. Мы уже видели, до какой степени ненадежным показателем является тип околоплодных оболочек. При оценке степени физического сходства особое внимание уделяли таким признакам, как пол, рост, вес, цвет волос и глаз, форма волос, пигментация кожи и т. п. Хотя обычно возможно бывает составить правильное суждение о типе зиготности на основе этих морфологических признаков, все же, к сожалению, в оценке многих из этих признаков неизбежно содержится элемент субъективности, и те, кто занимается изучением близнецов, уже давно ощущали потребность в более объективном методе.

Вообще говоря, если близнецы разнятся по полу или по какому-либо иному заведомо наследственному признаку, они не могут быть идентичными близнецами. Однако обратное положение несправедливо, т. е. если близнецы одинаковы по полу и по другим наследственным признакам, то это еще не значит, что они обязательно идентичны. При достаточном числе просто наследуемых и широко распространенных признаков можно высказать вероятностное суждение о типе зиготности близнецов и во втором случае. В последнее время развитие иммуногенетики дало нам в руки признаки, которые удовлетворяют этим обоим требованиям и тем самым дают надежную основу для оценки типа зиготности близнецов. Для использования групп крови в качестве точного метода определения вероятности того, принадлежит ли данная пара близнецов к разряду ди- или монозиготных, необходимо знать группы крови родителей близнецов. Сперва мы рассмотрим случай, когда группы крови родителей известны, а затем и тот случай, когда они не известны.

Группы крови родителей известны. Так как нет оснований считать различные системы антигенов крови сцепленными, за возможным лишь исключением антигенов Lewis и Lutheran, то гены, благоприятствующие возникновению этих антигенов, распределяются между членами семьи независимо. Следовательно, вероятность того, что оба дизиготных близнеца будут иметь антигены А и В, а также, скажем, антиген М, будет равна произведению вероятности, что они будут иметь антигены А и В, на вероятность, что они будут иметь антиген М, причем обе эти вероятности вычисляются для данной конкретной семьи. Во-

обще, если
будут иметь
ном типе
иметь один

где

Подобно
близнецы б
мам, равна

где

Вероятно
всем n сист
тельно,

$$p[D3] =$$

а вероятнос
надлежит к

$$P[M3] = 1$$

Мы мож
совокупную
наследуемый
можно при
вероятность
способность
нилтиокарба
мы примени
рым мы обя
меру на фи
следующий
замечаем, ч
двух типов,

обще, если $p(d_i)$ — вероятность того, что дизиготные близнецы будут иметь одинаковые антигены в i -й системе при определенном типе брака, то вероятность того, что такие близнецы будут иметь одинаковые антигены во всех n системах, равна

$$\prod_{i=1}^n p(d_i),$$

где

$$\prod_{i=1}^n p(d_i) = p(d_1) p(d_2) \dots p(d_n). \quad (\text{XVI. 4.1})$$

Подобным же образом, вероятность того, что монозиготные близнецы будут одинаковыми по отношению ко всем n системам, равна

$$\prod_{i=1}^n p(m_i),$$

где

$$\prod_{i=1}^n p(m_i) = p(m_1) p(m_2) \dots p(m_n). \quad (\text{XVI. 4.2})$$

Вероятность того, что данная пара близнецов, сходных по всем n системам, принадлежит к дизиготным, равна, следовательно,

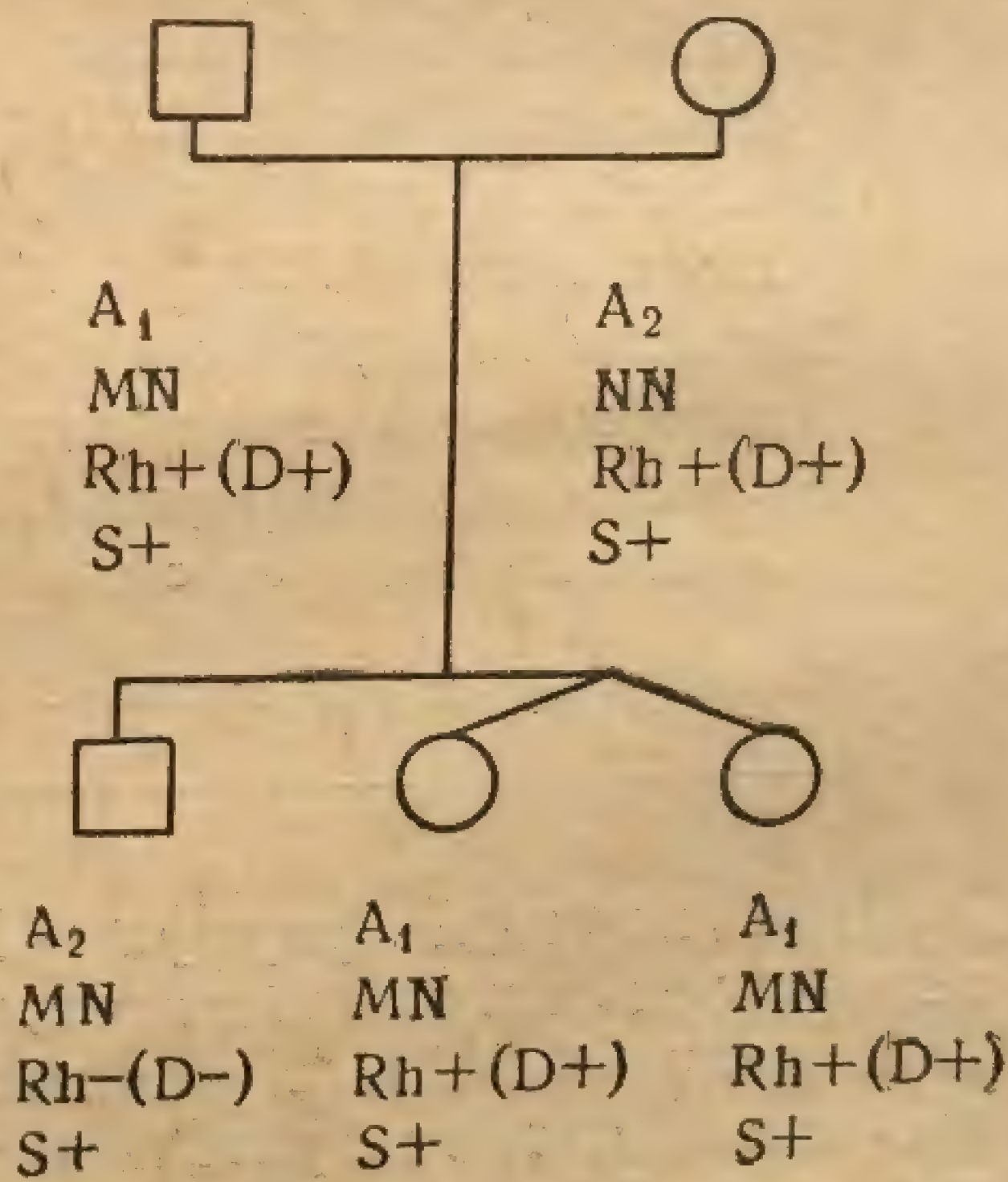
$$p[\text{ДЗ}] = \frac{\prod_{i=1}^n p(d_i)}{\prod_{i=1}^n p(d_i) + \prod_{i=1}^n p(m_i)}, \quad (\text{XVI. 4.3})$$

а вероятность того, что она принадлежит к монозиготным, равна

$$P[\text{МЗ}] = 1 - P[\text{ДЗ}]. \quad (\text{XVI. 4.4})$$

Мы можем включить в эту совокупную вероятность любой наследуемый признак, которому можно приписать определенную вероятность, как, например, пол, способность ощущать вкус фенилтиокарбамида и т. п. Если мы применим этот метод, которым мы обязаны Пенрозу, к примеру на фиг. 50, то мы получим

следующий результат. В отношении системы MN, например, мы замечаем, что с одинаковой вероятностью могут родиться дети двух типов, MN и NN. Поскольку генотипы дизиготных близне-



Фиг. 50. Родословная, иллюстрирующая распределение серологических признаков в семье, в которой была пара близнецов.

цов независимы, априорная вероятность того, что они окажутся одинаковыми в отношении антигенов MN, равна сумме вероятностей того, что двое детей будут иметь один и тот же фенотип, причем фенотипическое сходство может осуществиться разными путями. В этом случае оба дизиготных близнеца могут быть либо NN, либо MN. Вероятность и первого и второго событий равна $(1/2)^2$; следовательно, априорная вероятность того, что дизиготные близнецы окажутся сходными по фенотипу в отношении антигенов MN, равна в данной семье $(1/2)^2 + (1/2)^2 = 0,50$. Вероятность того, что дизиготные близнецы будут сходны по группам крови A, B, O и т. д., можно вывести подобным же образом (табл. 59).

Таблица 59

Вероятность принадлежности близнецов к дизиготному или монозиготному типу (с учетом данных по обследованию брата)

Тип близнецов	ДЗ	МЗ
Близнецы по рождению	0,66	0,34
Близнецы одного и того же пола	0,50	1,00
Близнецы из данной семьи, имеющие одинаковые антигены A, B, O	0,50	1,00
Близнецы из данной семьи, имеющие одинаковые антигены MN	0,50	1,00
Близнецы из данной семьи, обладающие одинаковым секретор-фактором	1,00	1,00
Близнецы из данной семьи, имеющие одинаковые антигены из серии Rh	0,25	1,00
Совокупная вероятность	0,0206	0,3400

При помощи формул (XVI.4.3—XVI.4.4) мы находим, что вероятность того, что данная пара близнецов окажется дизиготной, равна 0,0571, а монозиготной — 0,9429. Следует заметить, что исследование братьев и сестер этих близнецов обнаружило, что отец был гетерозиготным A_1A_2 и что оба родителя были гетерозиготны в отношении Rh. Если бы брат не подвергся проверке, то вся задача приняла бы форму, показанную в табл. 60.

Теперь вероятность, что близнецы являются дизиготными, равна 0,3267, а разница между обеими оценками ясно показывает желательность исследования возможно большего числа братьев и сестер близнецов, а также их родителей, если нас интересует вопрос о зиготности близнецов.

Группы
родителей в
предыдущих
группы кро
группы кро
считать в за
сколько гру
исходить из
того, что па
антигены по
рассмотрим
M, а n — ча
типов брако
бец $P(x)$.

Вероя
ил

Близнецы
Близнецы
Близнецы
ковые
Близнецы
ковые
Близнецы
наковы
Близнецы
ковые

Совокуп

Для каж
роятность то
в отношении
 $MM \times MM$;
одного типа
зиготные бл
сходными, т
 $MN \times M$
1/4,

Группы крови родителей неизвестны. Если группы крови родителей неизвестны, мы тем не менее можем воспользоваться предыдущим методом, лишь несколько видоизменив его. Когда группы крови родителей известны, то вероятность того, что группы крови у близнецов окажутся одинаковыми, можно рассчитать в зависимости от типа брака. В данном же случае, поскольку группы крови родителей неизвестны, нам приходится исходить из оценок частоты генов для определения вероятности того, что пара дизиготных близнецов будет иметь одинаковые антигены по всем рассмотренным системам. В качестве примера рассмотрим систему антигенов MN. Если m — частота антигена M, а n — частота антигена N, то частота различных возможных типов браков будет соответствовать указанному в табл. 61 (столбец $P(x)$).

Таблица 60

Вероятность принадлежности близнецов к дизиготному или монозиготному типу (без учета данных по обследованию брата)

Тип близнецов	ДЗ	МЗ
Близнецы по рождению	0,66	0,34
Близнецы одного и того же пола	0,50	1,00
Близнецы из данной семьи, имеющие одинаковые антигены серий А, В, О	1,00	1,00
Близнецы из данной семьи, имеющие одинаковые антигены серий MN	0,50	1,00
Близнецы из данной семьи, обладающие одинаковым секретор-фактором	1,00	1,00
Близнецы из данной семьи, имеющие одинаковые антигены из серии Rh	1,00	1,00
Совокупная вероятность	0,1650	0,34

Для каждого данного типа брака мы можем рассчитать вероятность того, что дизиготные близнецы окажутся одинаковыми в отношении антигенов MN. Например, рассмотрим брак $MM \times MM$; от такого брака могут произойти потомки лишь одного типа MM, и, следовательно, вероятность $P(ДЗ)$, что дизиготные близнецы, родившиеся от такого брака, окажутся сходными, точно равна единице. С другой стороны, брак типа $MN \times MN$ дает три фенотипа (MM, MN и NN) с вероятностями $1/4$, $1/2$ и $1/4$. Общая вероятность того, что дизиготные

близнецы, происшедшие от такой пары родителей, окажутся одинаковыми, равна

$$p(2MM) + p(2MN) + p(2NN) = \left(\frac{1}{4}\right)^2 + \left(\frac{1}{2}\right)^2 + \left(\frac{1}{4}\right)^2 = \frac{3}{8}.$$

Таблица 61

Вероятность сходства дизиготных близнецов по MN-факторам крови

Тип брака	$P(x)$	$P(ДЗ)$	$P(x) P(ДЗ)$
MM × MM	m^4	1	m^4
MM × MN	$4m^3n$	1/2	$2m^3n$
MM × NN	$2m^2n^2$	1	$2m^2n^2$
MN × MN	$4m^2n^2$	3/8	$3m^2n^2/2$
NN × MN	$4mn^3$	1/2	$2mn^3$
NN × NN	n^4	1	n^4
			$m^4 + 2m^3n + 7m^2n^2/2 + 2mn^3 + n^4$

Вообще же говоря, вероятность того, чтобы пара дизиготных близнецов, выхваченная наудачу, оказалась сходной по антигенам MN, будет равна сумме произведений $P(x)$ на $P(ДЗ)$ для браков всех типов, включающих факторы MN. Поэтому мы можем написать, что

$$p(d)_{MN} = \sum_i P(x)_i P(ДЗ)_i.$$

В частности, для антигенов MN мы будем иметь

$$\begin{aligned} p(d)_{MN} &= m^4 + 2m^3n + \frac{7m^2n^2}{2} + 2mn^3 + n^4 = \\ &= 1 - \left[\left(\frac{1}{2}\right) mn(4 - 3mn) \right]. \end{aligned} \quad (XVI. 4.5)$$

Распространение этого метода на случай одной пары генов с наличием доминантности дается непосредственно; в этом случае оказалось бы, что вероятность того, что взятая наудачу пара близнецов окажется сходной в отношении такой системы, равна

$$p(d) = 1 - \frac{1}{2} pq^2(3 + q), \quad (XVI. 4.6)$$

где p и q — частоты обеих аллелей. Однако исследование систем множественных аллелей или тесно сцепленных генов представляется значительно более трудоемким; общий метод был раз-

работан Винер
В случае групп
нами А и В, в
жуются одинако

$$p(d)_{ABO} = 1 -$$

где p , q и r ра
Винер и Лёф
основные подгр

$$p(d)_{A_1A_2BO} = 1 -$$

$$\times (2p_2 + 3$$

где p_1 и p_2 — ч
(XVI.4.7), где p

Общую форм

легко, поскольку

собой функцию

для оценок, а к

ния, весьма из

стоим перед дил

применять урав

Если мы вер

и предположим

ность принадле

ным можно бы

нок частот ген

$= 0,208$, $I_{A_2} =$

$= 0,7608$ и $P(Д$

вленные на уст

сестер данных

моно- или дизиг

5. Наследств

ности для явле

отнодью не посл

щей проблемы

тических исслед

ные с рождени

установлены: 1

семьях; 2) част

матери и до изв

На основании э

20 Зак. 3229. Дж

работан Винером и Лёфом [33], Фишером [7] и Винером [32]. В случае групп А, В, О, когда испытание проводится с антигенами А и В, вероятность того, что дизиготные близнецы окажутся одинаковыми, согласно Винеру и Лёфу, равна

$$p(d)_{ABO} = 1 - \left[\frac{1}{2} r^2 (1 - r) (3 + r) + \frac{1}{2} pq (4 - 3pq + 6r) \right], \quad (\text{XVI. 4.7})$$

где p , q и r равны соответственно частотам генов I^A , I^B и I^O , Винер и Лёф [33] показали также, что если различимы две основные подгруппы А, то

$$p(d)_{A_1A_2BO} = 1 - [p(d)_{ABO} + p_1p_2 \times \\ \times (2p_2 + 3r + r^2 + p_1q + 3q^2 + p_2r - \frac{1}{2} p_1p_2)], \quad (\text{XVI. 4.8})$$

где p_1 и p_2 — частоты генов I^{A_1} и I^{A_2} , а $p(d)_{ABO}$ получено из (XVI.4.7), где $p = p_1 + p_2$.

Общую формулу, пригодную для серий Rh, вывести не так легко, поскольку рассматриваемая вероятность представляет собой функцию числа антисывороток, которыми мы располагаем для оценок, а количество последних, доступных для использования, весьма изменчиво. Для простейшего случая, когда мы стоим перед дилеммой Rh+ или Rh— (ср. гл. VIII, п. 6), можно применять уравнение (XVI.4.6).

Если мы вернемся к примеру, представленному на фиг. 50, и предположим, что типы родителей неизвестны, тогда вероятность принадлежности близнецов к монозиготным или дизиготным можно было бы определить при помощи следующих оценок частот генов: $A^M = 0,524$, $A^{Rh-} = 0,383$, $I^O = 0,687$, $I^A = 0,208$, $I^{A_2} = 0,053$ и $I^B = 0,052$. Мы найдем, что $P(MZ) = 0,7608$ и $P(DZ) = 0,2391$. Нет сомнений, что усилия, направленные на установление группы крови родителей и братьев и сестер данных близнецов, окупаются сторицей, так как диагноз моно- или дизиготности оказывается гораздо более точным.

5. Наследственность близнецовости. Значение наследственности для явления многоплодия по своей спорности занимает отнюдь не последнее место среди других спорных вопросов общей проблемы многоплодия и использования близнецов в генетических исследованиях. Тем не менее некоторые факты, связанные с рождением близнецов, по-видимому, достаточно твердо установлены: 1) близнецы чаще рождаются в определенных семьях; 2) частота многоплодных родов зависит от возраста матери и до известной степени от того, какие это по счету роды. На основании этих положений, впервые высказанных Дунканом

[4, 5] в 1865 г., представляется, что частота рождения однояйцевых близнецов постепенно увеличивается с возрастом матери и что у молодых матерей определенного возраста имеется тенденция к увеличению частоты рождения близнецов вместе с порядковым номером родов [14]. Подобным же образом частота рождения двуяйцевых близнецов увеличивается вместе с возрастом матери, достигая максимума для 35—39 лет, причем на каждом возрастном уровне частота, по-видимому, увеличивается после вторых родов. Несомненно, что эти наблюдения не согласуются с представлением о мономерном наследовании. Можно также сказать, что наблюдаемое учащение многоплодных родов в определенных семьях нельзя рассматривать как результат простых форм наследования.

В настоящее время наилучшим подходом к проблеме наследования склонности к многоплодным родам представляется чисто эмпирический. Дальберг [3], умышленно пренебрегая влиянием возраста и порядкового номера родов, вычислил, что мать, родившая одну пару близнецов, в 3,6% случаев при следующих родах снова родит близнецов. Другими словами, вероятность повторности этого явления приблизительно втрое выше, чем вероятность рождения двойни в популяции в целом. Далее Дальберг разделил эту вероятность в зависимости от того, была ли первая пара близнецов моно- или дизиготной, и установил, что если первая пара была дизиготной, то вероятность, что мать снова родит близнецов, равна 4,55%. Наоборот, если первые близнецы были монозиготными, то шансы родить вторую пару близнецов всего 1,43%, т. е. немногим выше вероятности рождения пары близнецов для популяции в целом.

При использовании этих эмпирических оценок следует иметь в виду, что 1) они были получены для населения Швеции, и ввиду общеизвестных различий между разными популяциями в отношении частоты многоплодных родов нельзя установить, до какой степени допустимо непосредственно переносить их на другие популяции и что 2) если близнецы появились в результате случайного уклонения в порядке развития или же в силу какого-либо генетического механизма, то эти оценки, подобно всем эмпирически установленным шансам, можно применять лишь с оговорками, так как если первая пара близнецов появилась в результате нарушения механизма развития, то наша оценка переоценивает вероятность повторения такой случайности, если же в основе рождения первой пары близнецов лежит генетический механизм, то наша оценка недооценивает вероятность повторения.

6. Преимущества использования близнецов при генетических исследованиях. Причина, побуждающая генетиков так сильно ин-

тересоваться монозиготными сходство, судить от возд- либо условий близнецам св- эти близнецы среды, таких, чего не бывае- ность оценить никакими дру-

Если мы близнецы нах- ниях по генет- ратели внима- в качестве об- пользу, котору- действия насле- признаков. Но- близнецов в- того, как буд- создается возм- различий в о- а с другой — п- среде. Теперь п- пользуются исс-

Сопоставле- в данной среде- типу, то таких- ными; если у н- дантными. Рас- геном и когда- В таком случа- нецы будут все- тически не бол- рожденные пос- ными. Мы мо- в сходстве кан- следует припи- личина H , рав-

где КМЗ и КДЗ близнецов соот- слабое влиян-

тересоваться близнецами, заключается в том, что, поскольку монозиготные близнецы имеют идентичный генотип, всякое несходство, существующее между членами пары, должно происходить от воздействия либо окружающей среды после рождения, либо условий внутриутробной жизни. Интерес же к дизиготным близнецам связан с тем, что, будучи генетически различными, эти близнецы находятся под воздействием одинаковых факторов среды, таких, как порядковый номер родов и возраст матери, чего не бывает у детей, родившихся порознь, и это дает возможность оценить такие воздействия окружающей среды, которые никакими другими способами оценить невозможно.

Если мы согласимся с этими доводами, то окажется, что близнецы находятся в исключительном положении в исследованиях по генетике человека. Спэт [24] и Гальтон [8] первыми обратили внимание исследователей на уникальность близнецов в качестве объекта генетических исследований и указали на ту пользу, которую они приносят при изучении проблемы взаимодействия наследственности и среды в происхождении и развитии признаков. Но составить себе исчерпывающее понятие о роли близнецов в изучении генетики человека можно лишь после того, как будут изучены оба типа близнецов. В этом случае создается возможность оценить, с одной стороны, воздействие различий в окружающей среде на один и тот же генотип, а с другой — проявление различных генотипов в одной и той же среде. Теперь мы рассмотрим подробнее пути, которыми обычно пользуются исследователи, имея дело с данными о близнецах.

Сопоставление монозиготных и дизиготных близнецов. Если в данной среде оба близнеца-партнера сходны по своему фенотипу, то таких близнецов называют *конкордантными*, или *сходными*; если у них различные фенотипы, то их называют *дискордантными*. Рассмотрим случай, когда признак обусловлен одним геном и когда среда не изменяет заметно проявление этого гена. В таком случае мы могли бы ожидать, что идентичные близнецы будут всегда сходными, а дизиготные, поскольку они генетически не более похожи один на другого, чем братья и сестры, рожденные поодиночке, могут быть как сходными, так и различными. Мы можем воспользоваться этой ожидаемой разницей в сходстве как мерой той доли дисперсии фенотипа, которую следует приписать «наследственности». Одна из таких мер, величина H , равна:

$$H = \frac{KMЗ - KDЗ}{100 - KDЗ}, \quad (XVI. 6.1)$$

где КМЗ и КДЗ — проценты конкордантных моно- и дизиготных близнецов соответственно. В случае если среда оказывает лишь слабое влияние на генотип, ожидаемое сходство между

монозиготными близнецами составит 100%, а между дизиготными — несколько меньшую долю, точная величина которой зависит от частоты изучаемых генов. Точно так же, если основным определяющим фактором служит среда, как это может быть при инфекционном заболевании, по отношению к которому нет наследственной устойчивости, то мы вправе ожидать, что монозиготные близнецы будут не более сходными, чем дизиготные. В таком случае очевидно, что в пределе H будет изменяться от 0 до 1 и что этими величинами можно пользоваться как оценками относительной роли наследственности и среды в образовании какого-либо данного фенотипа. В табл. 62 даны оценки значения наследственности для трех из наиболее часто встречающихся аномалий развития.

Таблица 62

Согласованность в отношении трех наиболее часто встречающихся врожденных аномалий, наблюдаемых у монозиготных и дизиготных близнецов [9]

Уродства	Тип близнецов	Число пар	Конкордантность		H
			число	%	
Spina bifida	MЗ	18	13	77,22	0,583
	ДЗ	36	12	33,33	
Болезнь Дауна	MЗ	18	16	88,89	0,881
	ДЗ	60	4	6,67	
Косолапость	MЗ	35	8	22,86	0,211
	ДЗ	133	3	2,26	

Эти данные позволяют думать, что наследственность играет более важную роль в отношении болезни Дауна, чем в отношении spina bifida или косолапости. Однако весьма возможно, что такое впечатление неверно и вызвано систематическими ошибками в данных, связанных с предпочтительным описанием сходных монозиготных близнецов. Кроме того, можно отметить, что эмпирически вероятность повторения каждой из этих аномалий, если уж однажды родился пораженный ребенок, во всех трех случаях примерно одинакова (ср. табл. 70). Принимая данные о близнецах такими, как они есть, мы в силу последнего наблюдения будем вынуждены сделать вывод, что если главным детерминирующим фактором служит не наследственность, а что-то другое, то те условия среды, которые вызывают, например, косолапость, обладают избирательным распределением. Предста-

вляется ли так
каких фактор
дует приписати
вытекающие
одновременно
болезни Дауна
большая иллю
пытке извлечь

Говоря о с
цовой пары, м
дискретность
в случае коли
вития, роста и
дущее рассужд
совым коэффи
поряжении им
Если такие со
ров, скажем, м
выборку спаре
чает выполне
а соответстви
(см. гл. IX, п.
жет быть изм
если имеется
помощи котор
рения к x и y
критерия не с
как измерения
том основании
а в другом —
бывает крите
и т. п. В так
средних и ква
мерениях. Та
тренного ране
реляции и, по

где a — средн
измерений и
чины a . Это с
ляции можно
единице из

вляется ли такой вывод обоснованным? И если да, то действию каких факторов среды с неравномерным распределением следует приписать эти дефекты? Более того, как объяснить факты, вытекающие из данных о близнецах, в свете установленного одновременного возрастания частоты монозиготных близнецов и болезни Дауна с увеличением возраста матери? Это лишь небольшая иллюстрация тех проблем, которые возникают при попытке извлечь выводы из данных о близнецах.

Говоря о сходстве или различии между партнерами близнецовой пары, мы чаще всего имеем в виду ясно выраженную дискретность фенотипов. Такая дискретность не имеет места в случае количественных признаков, например умственного развития, роста и т. п. Однако мы можем распространить предыдущее рассуждение и на такие признаки, пользуясь внутриклассовым коэффициентом корреляции. Допустим, что в нашем распоряжении имеется серия показателей умственного развития. Если такие совокупности данных получены для обоих партнеров, скажем, n пар монозиготных близнецов, то мы имели бы выборку спаренных измерений $x_1y_1, x_2y_2, \dots, x_ny_n$, где x означает выполнение контрольных заданий одним из близнецов, а соответствующий y — другим из них. Как мы уже убедились (см. гл. IX, п. 5), соотношение между двумя переменными может быть измерено коэффициентом межклассовой корреляции; если имеется достаточно четкий биологический критерий, при помощи которого можно было бы отнести произведенные измерения к x и к y . Однако в некоторых случаях такого четкого критерия не существует. В табл. 16 этот вопрос не встает, так как измерения легко подразделить и связать с переменным на том основании, что в одном случае они относятся к отцу, а в другом — к сыну. В материале же по близнецам обычно не бывает критерия различия, как, например, возраст, родители и т. п. В таких случаях коэффициент корреляции выводят из средних и квадратических отклонений, основанных на всех измерениях. Такой коэффициент корреляции в отличие от рассмотренного ранее называют *коэффициентом внутриклассовой корреляции* и, по определению, он равен

$$r = \frac{\sum_i (x_i - a)(y_i - a)}{ns^2} = \frac{\sum_i x_i y_i - na^2}{ns^2}, \quad (\text{XVI. 6.2})$$

где a — средняя, выведенная из всех измерений, n — число пар измерений и s^2 дисперсия, взятая относительно средней величины a . Это определение коэффициента внутриклассовой корреляции можно преобразовать следующим образом: вычитая по единице из каждой части равенства, вводя в числитель ns^2

и преобразуя, мы получим

$$1 - r_{\text{мз}} \frac{ns^2 - \sum xy + na^2}{ns^2} = \left[\frac{\sum (x - y)^2}{2n} \right] \left[\frac{1}{s^2} \right].$$

Левый множитель правой части равенства представляет собой среднеквадратическое отклонение между партнерами близнецовых пар, а s^2 — дисперсия всех измерений независимо от распределения близнецов по парам. Если обозначить среднее квадратическое отклонение для монозиготных близнецов через $V_{\text{мз}}$ и общую дисперсию через V , то

$$1 - r_{\text{мз}} = \frac{V_{\text{мз}}}{V}.$$

Коэффициент внутриклассовой корреляции представляет собой, следовательно, линейную функцию отношения двух дисперсий — дисперсии между партнерами близнецовой пары и дисперсии, взятой по всей совокупности наблюдений. Совершенно то же самое мы получим и в случае дизиготных близнецов, для которых мы будем иметь

$$1 - r_{\text{дз}} = \frac{V_{\text{дз}}}{V}.$$

Из обоих равенств ясно, что когда $V_{\text{мз}}$ или $V_{\text{дз}}$ стремятся к нулю, т. е. когда расхождение внутри пары уменьшается, то r стремится к единице.

Хольцингер [10] предложил в качестве лучшего способа сопоставления, позволяющего составить суждение о взаимодействии наследственности и среды для количественных признаков, сравнение коэффициентов внутриклассовой корреляции для монозиготных близнецов с подобными же коэффициентами для одинаковых по полу дизиготных близнецов, предполагая, что такое сравнение понизит до минимума изменчивость, зависящую от порядкового числа родов, от возраста матери и от пола. Хольцингер в качестве меры силы наследственности предложил величину

$$H = \frac{r_{\text{мз}} - r_{\text{дз}}}{1 - r_{\text{дз}}}, \quad (\text{XVI. 6.3})$$

где под мерой наследственности в широком смысле подразумевается относительное значение наследственного фактора (противопоставляемого фактору среды) для изменчивости, установленной наблюдением в отношении какого-либо определенного признака. Это можно представить и в ином виде:

$$H = \frac{V_{\text{дз}} - V_{\text{мз}}}{V_{\text{дз}}}. \quad (\text{XVI. 6.4})$$

Здесь m
от 0 до 1
Ньюм
к провер
близнецов
корреляц
тесту Бир
для дизиг
результат
исследова
витие умс
примерно
щем мы
вольным.

Сопост
дельно. С
дает, как
цент изме
ности». М
возможнос
ственности
один и то
ским разв
в сравнен
раздельно
вместе (М
знакам, по
процента
среде, т. е
тот же ген

1 Авторы
отечественны
тематической
относительно
количественн
конкретных
(см. М. В. Иг
ности количе
биол. ин-та, т
претации бли
вериков, Неко
Тр. Мед.-гене
вергаются кр
в том числе
ром. — Прим.

Здесь мы также видим, что в пределе H изменяется от 0 до 1¹.

Ньюмэн, Фримэн и Хольцингер [17] применили этот метод к проверке различий в показателях умственного развития среди близнецов, входящих в состав одной пары. Они нашли, что корреляция между совокупностями для I. Q., оцененных по тесту Бинэ, равна 0,881 для монозиготных близнецов и 0,631 — для дизиготных, откуда для H получается значение 0,678. Этот результат можно истолковать в том смысле, что в условиях их исследования относительное влияние наследственности на развитие умственных способностей, оцененных по тесту Бинэ, были примерно в два раза сильнее, чем влияние среды. В последующем мы покажем, что такое истолкование является произвольным.

Сопоставление идентичных близнецов, воспитанных раздельно. Сопоставление монозиготных близнецов с дизиготными дает, как мы видели, сведения относительно того, какой процент изменчивости фенотипа можно приписать «наследственности». Монозиготные близнецы, воспитанные раздельно, дают возможность распространить изучение взаимодействия наследственности и среды на оценку влияния двух различных сред на один и тот же генотип. Обычный подход, являющийся логическим развитием положений, выдвинутых Хольцингером, состоит в сравнении между собой идентичных близнецов, воспитанных раздельно (МЗР) с идентичными же близнецами, но выросшими вместе (МЗВ). Такие сравнения делаются чаще всего по признакам, поддающимся количественному измерению. Оценка того процента изменчивости фенотипа, который следует приписать среде, т. е. результат воздействия различных сред на один и тот же генотип, дается показателем:

$$E = \frac{r_{\text{МЗВ}} - r_{\text{МЗР}}}{1 - r_{\text{МЗР}}}, \quad (\text{XVI. 6.5})$$

¹ Авторы, к сожалению, не приводят в своем руководстве работ наших отечественных исследователей, которые разработали оригинальные методы математической обработки близнецовых данных, позволяющие устанавливать относительную роль наследственности и среды в возникновении и развитии количественных и качественных признаков и нашедшие применение в ряде конкретных исследований, посвященных изучению генетики человека (см. М. В. Игнатъев, Определение генотипической и паратипической обусловленности количественных признаков при помощи близнецового метода, Тр. Мед.-биол. ин-та, т. III, 1934; М. В. Игнатъев, К вопросу о математической интерпретации близнецовых корреляций, Тр. Мед.-генет. ин-та, т. IV, 1936; Н. С. Четвериков, Некоторые формулы для статистических вычислений над близнецами, Тр. Мед.-генет. ин-та, т. IV, 1936). В работах Игнатъева и Четверикова подвергаются критике ранее предложенные показатели роли наследственности, в том числе и описываемый здесь показатель H , предложенный Хольцингером. — Прим. перев.

где $r_{\text{МЗР}}$ и $r_{\text{МЗВ}}$ — внутриклассовые корреляции. И здесь также шкала изменений E непрерывна с предельными точками 0 и 1. Однако следует заметить, что когда приходится иметь дело с малыми выборками, то случайные отклонения могут так повысить значения E (или H), что они выйдут за пределы этих конечных точек.

Очень существенное препятствие широкому распространению этого метода исследования состоит в том, что лишь в редких случаях идентичные близнецы воспитываются раздельно. И все же Ньюмэн, Фримэн и Хольцингер [17] сообщили данные о 19 монозиготных парах близнецов, воспитанных раздельно, — это самая многочисленная группа, известная до настоящего времени. Эти авторы сосредоточили свое внимание, помимо всего прочего, на действии окружающей среды на рост, вес и показатель умственного развития. Полученные ими результаты представлены в табл. 63.

Таблица 63

Степень сходства между монозиготными близнецами, воспитанными раздельно (МЗР) или вместе (МЗВ), и дизиготными близнецами [17]

Признак	Корреляция			E	H
	МЗР	МЗВ	ДЗ		
Рост	0,969	0,932	0,645	— 0,544	0,808
Вес	0,886	0,917	0,631	+ 0,272	0,775
Показатель умственного развития	0,670	0,881	0,631	+ 0,639	0,678

Из трех признаков, упомянутых в табл. 63, наиболее чувствительным к влиянию среды оказалось, если судить по величине показателя E , умственное развитие, измеряемое при помощи I. Q. В этом отношении наибольшее различие в I. Q. (на 24 очка) по данным этих авторов оказалось у пары девочек-близнецов, из которых одна окончила лишь два класса начальной школы, тогда как ее партнерша получила воспитание в колледже и сама работала преподавательницей. Несмотря на такую явную пластичность, интересно заметить, что ни одна из пар идентичных близнецов не дала разницы более чем на 24 очка, тогда как среди сибсов подобное различие отмечено у более чем 17%.

7. Недостатки близнецового метода. Выводы, которые можно извлечь из материалов о близнецах, требуют известных оговорок с точки зрения как статистики, так и биологии. Основное допу-

шение при
лам о бли
пораженно
Как показ
цов, это д
гл. XVII, п
почти все
медицинск
ния. Разл
разному, и
близнецов
тенденция
чаще, чем
то это пр
вместе с т
В допо
возникнут
ствуют еш
в условиях

Искаже
в момент
ния, возни
искажения
тия и родо
воображен
типов, но
Факт
в и т и е м
утробном
врожденн
дальнейш
три матки
тации, по
решения с
значитель
ного случа
на свет р
в тех слу
рожденны
рой, а не
можно вид
ние анокс
неца. Есл
влияния, к
то предста
дами факт

шение при всех методах исследования, применяемых к материалам о близнецах, состоит в том, что вероятность регистрации пораженного болезнью близнеца не зависит от типа близнецов. Как показывают данные Маклин [15] об опухолях среди близнецов, это допущение часто не соответствует действительности (ср. гл. XVII, п. 6). К сожалению, этот случай вовсе не единичный; почти все исследования на близнецах, основанные на данных медицинской литературы, подлежат критике с этой точки зрения. Различия в полноте регистрации будут сказываться по-разному, в зависимости от того, какой тип или какие типы близнецов вошли в исследование. Так, например, если есть тенденция описывать дискордантных монозиготных близнецов чаще, чем они действительно встречаются в популяции в целом, то это приведет к недооценке генетического слагаемого и, вместе с тем, к переоценке воздействия среды.

В дополнение к систематическим ошибкам, которые могут возникнуть вследствие только что указанной причины, существуют еще и биологические причины искажения, заложенные в условиях пре- и постнатального развития.

Искажения, возникающие в период зародышевой жизни или в момент родов. Прайс [22] подразделил направленные искажения, возникшие до рождения, — так называемые «первичные» искажения — на связанные с условиями внутриутробного развития и родов, с зеркальностью и с влиянием общей системы кровообращения. Эти искажения отражаются на близнецах обоих типов, но в различной степени.

Факторы, связанные с внутриутробным развитием и родами. Факторами, действующими при внутриутробном развитии и родах, которые могут вызвать у близнецов врожденные различия или же различия, обнаруживаемые в их дальнейшем развитии, являются расположение зародышей внутри матки, внутриматочная скученность, особые условия имплантации, порядок появления близнецов на свет, а также способ разрешения от бремени. Влияние всех этих факторов может быть значительным, как видно на примере следующего исключительного случая. Если допустить, что порядок появления близнецов на свет регистрируется правильно, то факты показывают, что в тех случаях, когда один из близнецов оказывается мертворожденным, шансов на то, что мертворожденным окажется второй, а не первый младенец, во много раз больше. Причину этого можно видеть в преждевременном отделении плаценты и создании аноксии для второго (по порядку появления на свет) близнеца. Если эти данные можно считать надежным показателем влияния, которое может оказывать порядок появления на свет, то представляется возможным, что в массе эти связанные с родами факторы могут играть значительную роль.

Зеркальность. Сравнивая членов монозиготных пар близнецов, мы можем отметить три общих класса структурных сходств: 1) двустороннее подобие, т. е. отчетливое сходство правой и левой сторон у каждого из близнецов одной пары; 2) одностороннее подобие, т. е. случаи, когда двустороннее сходство у каждого из близнецов меньше, чем сходство между соответственными сторонами обоих близнецов; 3) зеркальное отражение, когда правая сторона близнеца A_1 более сходна с левой стороной близнеца A_2 , чем с левой стороной самого близнеца A_1 . Эти последнего рода случаи известны под названием *зеркальности*. Среди монозиготных близнецов были найдены все степени латеральных инверсий от полного *situs inversus viscerum* до таких незначительных инверсий, как направление завитка волос на голове. Долгое время считалось, что степень зеркальности непосредственно связана с продолжительностью периода, в течение которого зародыши были связаны друг с другом, прежде чем разделились. Этот взгляд получил некоторое подтверждение в виде данных по сросшимся или Сиамским близнецам. Сросшиеся близнецы обычно рассматриваются как результат неудавшегося деления на поздней стадии развития зародышей и они гораздо менее сходны между собой, чем монозиготные близнецы, развившиеся раздельно; у сросшихся близнецов проявляется в гораздо большей степени зеркальное сходство и обнаруживается гораздо меньшее сходство между собой, чем у «нормальных» монозиготных близнецов. Вместе с тем у сросшихся близнецов проявляется наиболее выраженная зеркальность. Вопрос о том, оказывает ли влияние зеркальность на физическое и умственное развитие близнецов, является спорным; однако ввиду отсутствия более конкретного материала, по-видимому, не следует отвергать возможность того, что это обстоятельство способно оказывать влияние на развитие.

Влияние общей системы кровообращения. В случае близнецов со сращенными плацентами часто оказывается, что у них существует общая система кровообращения, степень общности которой варьирует от анастомозов между несколькими мелкими сосудами до, в сущности, общей системы кровообращения. Если такая общая система возникает в период развития идентичных близнецов, то ее влияние может оказаться ничтожным, поскольку такие близнецы имеют совершенно одинаковую наследственность и мы вправе предполагать, что их кровь как по химическому, так и по клеточному составу должна быть вполне одинакова. В случае дизиготных близнецов возможные эффекты взаимного обмена кровью оценить трудно, однако такой общий кровоток, вероятно, может оказать воздействие, как показывают три факта, установленные для близнецов

у животных. Во-первых, раз-
личия, промежу-
Этот факт дейс-
янить, что сам-
раньше самки
этим гормонам
развития. Во-вт-
ные близнецы и
было ожидать н-
таются объясн-
шими предшест-
тате анастомоз-
удалось дейст-
представляет с-
близнецов гово-
нец, недавнее
действие обще-
гораздо дальш-
пересадки кож-
между родстве-
вается». Искл-
ции между ид-
На основании
кой кожи мож-
тического ро-
у близнецов.
время как у
пересаживати-
между неро-
успешными.
развития со-
щее успешн-
ствах должн-
ген — антите-
близнецах-б-
по эритроци-
соном и сот-
между жив-
вым типом
рантность д-
кожи, возм-
в утробной
цитов, но та-
яснение пер-
кровообра-

у животных. Во-первых, давно известно, что среди близнецов-животных, различающихся по полу, самка часто оказывается особью, промежуточной по полу, так называемым *фримартином*. Этот факт действительно можно легко объяснить, если вспомнить, что самец начинает вырабатывать половые гормоны раньше самки и что общая система кровообращения открывает этим гормонам доступ в организм самок на критической стадии развития. Во-вторых, Оуен [18] нашел, что у животных дизиготные близнецы идентичны по типам крови чаще, чем этого можно было ожидать в порядке случайного совпадения. Этот факт пытаются объяснить обменом эмбриональными клетками, служащими предшественниками эритроцитов, происходящим в результате анастомоза сосудов. Для некоторых близнецов у животных удалось действительно показать, что кровь каждого из них представляет собой смесь эритроцитов двух типов. Про таких близнецов говорят, что они «мозаичны по эритроцитам». Наконец, недавнее исследование Андерсона и др. [1] показывает, что действие общей системы кровообращения может простирается гораздо дальше. Некоторое время назад было установлено, что пересадки кожи как между ненаходящимися в родстве, так и между родственными особями не удаются, т. е. кожа «не прививается». Исключением из этого правила являются трансплантации между идентичными близнецами или членами чистых линий. На основании всех этих фактов был сделан вывод, что пересадкой кожи можно было бы воспользоваться в качестве теста генетического родства и в качестве критерия типа зиготности у близнецов. Андерсон и сотр. [1] обнаружили, однако, что в то время как у дизиготных близнецов животных часто удается пересаживать кожу от одного партнера другому, пересадки между неродственными особями или сибсами остаются безрезультатными. Они полагают, что общее кровообращение во время развития создает какое-то равновесие антигенов, обеспечивающее успешность пересадок, которые при обычных обстоятельствах должны были бы кончаться неудачей из-за реакции антиген — антитело. Стормонт и Вулси (см. [26]) на дизиготных близнецах-бычках, о которых было известно, что они мозаичны по эритроцитам, подтвердили то, что было установлено Андерсоном и сотр., но им не удалось добиться удачных пересадок между животными-неблизнецами с иммунологически одинаковым типом крови. Стормонт полагает, что «аномальная толерантность дизиготных близнецов-бычков к взаимным пересадкам кожи, возможно, указывает на обмен или на возникновение в утробной жизни не только клеток-предшественников эритроцитов, но также и других клеток. Каково бы ни было точное объяснение перечисленных трех явлений, ясно, что общая система кровообращения приводит в конечном счете к большему

сходству между собой дизиготных близнецов, чем можно было бы ожидать на основе их наследственности.

В какой мере все эти причины воздействуют на близнецов у человека нам не известно. С одной стороны, мы знаем, что гинандроморфизм среди близнецов у людей встречается крайне редко, а быть может и не встречается вовсе. Но следует ли непременно предполагать, что гинандроморфизм является следствием общей системы кровообращения у близнецов человека, если учесть, что у человека половое созревание протекает медленнее, чем у животных. С другой стороны, недавно в Англии был описан пример мозаичности эритроцитов у пары разнополых близнецов [6]. До сего времени не было согласованных попыток определить, насколько успешными могут быть пересадки кожи между близнецами-сибсами.

Помимо трех перечисленных типов первичных искажений, следует иметь в виду и другие факторы внутриутробной жизни, которые труднее поддаются классификации. Так, например, Пенроз [20] сообщает о паре однойяйцевых близнецов, из которых лишь один имел врожденный сифилис. Поскольку врожденный сифилис обычно предполагает плацентарный занос возбудителя сифилиса, то подобный факт трудно объяснить влиянием внутриутробного развития или же отнести к двум другим классам первичных искажений.

Несмотря на различия, которые могут проистекать от первичных искажений при оценке исследований над монозиготными близнецами, воспитанными раздельно, важно помнить, что такие близнецы находились под влиянием сходной среды в течение внутриутробного развития и что порядковый номер родов, условия беременности и возраст матери были у них одинаковыми. Следует остерегаться шатких обобщений в отношении возможных влияний сходных условий внутриутробного развития. Данные о влиянии другого рода факторов внутриутробного развития, а именно заболеваний матери во время ее беременности, читатель найдет в обзорной статье Басса [2].

Постнатальные искажения. При сопоставлении монозиготных близнецов с дизиготными делается допущение, что отдельные члены близнецовой пары находятся в сходных или идентичных условиях окружающей среды. Было ясно показано, как редко это соответствует действительности. Как в семье, так и в кругу знакомых с идентичными близнецами обращаются более одинаково, чем с дизиготными близнецами. Это вряд ли может оказывать воздействие на такие физические признаки, как цвет глаз; но вполне возможно, что это влияет на умственное развитие или на подверженность инфекционным заболеваниям. Различия во вненаследственных послеродовых факторах могут иногда привести к заметным расхождениям между монозигот-

близнецами.
близнецов.
возра
в пятнадцати
[23] описал
был выра
Никонен, Льюис
близнецов, один
вы в более поз
факт влияния не
социальный хар
ленные данные

8. Общие за
объективную о
мени исследова
ности человека
всего того, чего
потому, что во
бня, чем прои
в этом трудно
занные с био
данные о бли
и вполне спра
могли выравн
ственную оц
нести за сч
среды, — общ
близнецы вс
распростран
также в не
точной осв
могут вызв
другие, нам
хотим уста
орудия дл
В своем те
время, ко
материале

1. Anderson
skin
cattle
2. Bass M
Int. J.

ными близнецами. Комаи и Фукуока [11] сообщают о паре мальчиков-близнецов, считавшихся монозиготными, которые до пятилетнего возраста были поразительно похожи друг на друга. Но в пятнадцатилетнем возрасте один из них заболел несхарным диабетом и они стали заметно отличаться по росту. Сименс [23] описал пару монозиготных близнецов, у одного из которых был выраженный сколиоз — явное последствие рахита. Наконец, Льюис [13] сообщил о несходной паре монозиготных близнецов, один из которых, возможно в связи с ранением головы в более позднем возрасте, развился в атипичного акромегала. Факт влияния некоторых из этих факторов, в частности носящих социальный характер, установить трудно; между тем непроверенные данные могут привести к ошибочным заключениям.

8. Общие замечания о близнецовом методе. Нелегко дать объективную оценку значения выполненных до настоящего времени исследований над близнецами для изучения наследственности человека. Нет сомнений, что эти исследования не дали всего того, чего ожидал от них Гальтон. Отчасти это произошло потому, что во многих из них было проявлено больше трудолюбия, чем проницательности. Однако еще большую роль сыграли в этом трудности, стоящие на пути правильных выводов и связанные с биологическими искажениями, которым подвержены данные о близнецах. Исследователи близнецов могут указать — и вполне справедливо — на те научные «ухабы», которые они помогли выравнить. Однако с точки зрения попыток дать количественную оценку того, какую часть изменчивости следует отнести за счет наследственности и какую — за счет влияния среды, — общепризнанная цель исследования близнецов, — близнецы все же дали мало сведений, которые можно было бы распространить на другие проблемы наследственности. И это также в немалой степени является результатом нашей недостаточной осведомленности относительно тех эффектов, которые могут вызываться искажениями. Как указывал Прайс [22] и другие, нам следует выяснить размеры этих искажений, если мы хотим установить, пригоден ли близнецовый метод в качестве орудия для оценки взаимодействия наследственности и среды. В своем теперешнем состоянии близнецовый метод не окупил то время, которое было затрачено на сбор относящихся к нему материалов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson D., Billingham R. E., Lampkin G. H., Medawar P. B., The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle, *Heredity*, 5, 379—397 (1951).
2. Bass M. H., Diseases of the pregnant woman affecting the offspring, *Adv. Int. Med.*, 5, 15—58 (1952).

3. Dahlberg G., Die Tendenz zu Zwillingsgeburten, *Acta genet. med. et gemello-logiae*, 1, 80—88 (1952).
4. Duncan J. M., On some laws of the production of twins, *Edinburgh M. J.*, 10, 767—781 (1865).
5. Duncan J. M., On the comparative frequency of twin-bearing in different pregnancies, *ibid.*, pp. 928—929 (1865).
6. Dunsford I., Bowley C. C., Hutchison A. M., Thompson J. S., Sanger R., Race R. R., A human blood-group chimera, *Brit. M. J.*, No. 4827, p. 81 (1953).
7. Fisher R. A., Standard calculations for evaluating a blood group system, *Heredity*, 5, 95—102 (1951).
8. Galton F., The history of twins as a criterion of the relative powers of nature and nurture, *Fraser's Mag.*, 12, 566—576 (1875).
9. Gedda L., *Studio dei gemelli*, Roma, Edizioni Orizzonte medico, 1951.
10. Holzinger K., The relative effect of nature and nurture influences on twin differences, *J. Educ. Psychol.*, 20, 241—248 (1929).
11. Komai T., Fukuoka G., Post-natal growth disparity in monozygotic twins, *J. Hered.*, 25, 423—430 (1934).
12. Komai T., Fukuoka G., Frequency of multiple births among the Japanese and related peoples, *Am. J. Phys. Anthropol.*, 21, 433—447 (1936).
13. Lewis A. J., A case of apparent dissimilarity of monozygotic twins, *Ann. Eugenics*, 7, 58—64 (1936).
14. McArthur N., The frequency of monovular and binovular twin births in Italy, 1949—1950, *Acta genet. et gemellologicae*, 2, 11—17 (1953).
15. Macklin M. T., An analysis of tumors in monozygous and dizygous twins, *J. Hered.*, 31, 277—290 (1940).
16. Newman H. H., *Multiple human births: twins, triplets, quadruplets, and quintuplets*, New York, Doubleday, Doran & Co., 1940.
17. Newman H. H., Freeman F. N., Holzinger K., *Twins: a study of heredity and environment*, Chicago, University of Chicago Press, 1937.
18. Owen R. D., Immunogenetic consequences of vascular anastomoses in bovine twins, *Science*, 102, 400—401 (1945).
19. Patten B. M., *Human embryology*, Philadelphia, Blakiston Co., 1946.
20. Penrose L. S., Congenital syphilis in a monovular twin, *Lancet*, 1, 322 (1937).
21. Ross W. F., Twin pregnancy in the African, *Brit. M. J.*, 2, 1336—1337 (1952).
22. Price B., Primary biases in twin studies: a review of prenatal and natal difference-producing factors in monozygotic pairs, *Am. J. Human Genetics*, 2, 293—352 (1950).
23. Siemens H. W., The diagnosis of identity in twins, *J. Hered.*, 18, 201—209 (1927).
24. Späth J., Studien über Zwillinge, *Ztschr. d. Wien. Gesellsch. d. Ärzte zu Wien*, 16, 225—241 (1860).
25. Steiner F., Nachgeburtsbefunde bei Mehrlingen und Ähnlichkeitsdiagnose, *Arch. Gynec. Berlin*, 159, 509—523 (1935).
26. Stormont C., Research with cattle twins. Cm. Kempthorne O., et al., *Statistics*

and mathematics in biology, pp. 407—418, Ames, Iowa State College Press, 1954.

27. Strandkov H. H., Plural birth frequencies in the total, the «white», and the «colored» U. S. populations, *Am. J. Phys. Anthropol.*, n. s., 3, 49—55 (1945).
28. Strandkov H. H., Edelen E. W., Monozygotic and dizygotic twin birth frequencies in the total, the «white», and the «colored» U. S. populations, *Genetics*, 31, 438—446 (1946).
29. von Verschuer O., Twin research from the time of Galton to the present day, *Proc. Roy. Soc., London*, B, 128, 62—81 (1939).
30. Weinberg W., Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 88, 346—430 (1901).
31. Wiener A. S., Heredity of the agglutinogen M and N of Landsteiner and Levine. IV. Additional theoretico-statistical considerations, *Human Biol.*, 7, 229—239 (1935).
32. Wiener A. S., Heredity of the M-N-S blood types: theoretico-statistical considerations, *Am. J. Human Genetics*, 4, 37—53 (1952).
33. Wiener A. S., Leff I. L., Chances of establishing non-identity of binovular twins, with special reference to individuality tests of the blood, *Genetics*, 25, 187—196 (1940).

ГЛАВА XVII

Генетика и эпидемиология

1. Эпидемиологический подход к вопросу. Эпидемиология была определена как наука об условиях, ответственных за возникновение ряда заболеваний в определенных группах населения. Такое определение эпидемиологии указывает на чрезвычайно большой диапазон изучаемых ею явлений. В отношении любого конкретного заболевания подлежащие рассмотрению этиологические факторы удобнее разделить на 3 группы, а именно: 1) этиологические факторы (вирусы, бактерии, паразиты, токсичные вещества и т. д.); 2) факторы среды, ответственные за развитие и распространение болезни или благоприятствующие этому, и 3) факторы, связанные с макроорганизмом, т. е. с хозяином-реципиентом; под этими факторами обычно имеют в виду наследственные факторы, но к ним относят также такие характеристики, как питание, утомляемость, состояние иммунитета, температура тела и т. п.

Относительное значение этих факторов широко варьирует для разных болезней. Так, например, последствия поражения молнией можно отнести к числу болезней, вызываемых исключительно факторами среды. Другой крайностью, как мы уже видели, являются болезни, целиком зависящие от наследственных факторов (предполагая, что условия среды соответствуют нормальной жизнедеятельности организма). Однако большинство заболеваний, с которыми имеет дело современная медицина, обусловлены сложным взаимодействием двух или всех трех групп этих факторов. При так называемых инфекционных или контагиозных заболеваниях приходится принимать во внимание все три группы факторов. При обменных, эндокринных и «дегенеративных» заболеваниях создается впечатление, что здесь больше всего замешаны факторы, связанные с макроорганизмом.

В прошлом внимание эпидемиолога было сосредоточено на изучении вирусов, бактерий, простейших и других возбудителей заболеваний, а также факторов среды, связанных с их распределением и распространением. Это объяснялось двумя причинами. Во-первых, в обычной медицинской практике врача занимает вопрос излечения больного и предохранения здорового от

заболевания.
этиологическог
среды, способс
положность эт
сяющиеся мак
или иного бо
больного и
в этой семье
анализом при
именно этого
эпидемиолога
уделяла осно
болеваниям.

Сосредото
левания и н
среды, равно
весьма нагляд

Смертнос

причина

Сердечно-сосу
чечные боле
Грипп и восст
ких
Туберкулез .
Болезни жел
ного тракт
Старость . .
Несчастные
Злокачестве
зования
Дифтерия
Брюшной т
Осложнени

В СН
100 000
заболева

21 Зак

заболевания. Скорее всего этого можно добиться устранением этиологического фактора болезни или контролем над условиями среды, способствующими распространению болезни. В противоположность этому гораздо менее успешны все мероприятия, касающиеся макроорганизма. Домашний врач, пользуясь того или иного больного, гораздо больше занят лечением данного больного и предотвращением других случаев заболевания в этой семье и среди окружающего населения, чем детальным анализом причин, приведших к заболеванию данной болезнью именно этого индивидуума. Во-вторых, в прошлом интересы эпидемиолога отражали интересы медицины в целом, которая уделяла основное внимание инфекционным и контагиозным заболеваниям.

Сосредоточение внимания медицины на возбудителях заболевания и на способствующих их распространению факторах среды, равно как и повышение общего уровня жизни дало весьма наглядные результаты (табл. 64).

Таблица 64

Смертность от 10 основных причин в США в 1900 и 1949 гг.

1900		1949	
причина смерти	смертность на 100 000	причина смерти	смертность на 100 000
Сердечно-сосудистые и почечные болезни	345,2	Сердечно-сосудистые и почечные болезни	483,5
Грипп и воспаление легких	202,2	Злокачественные новообразования	137,3
Туберкулез	194,4	Несчастные случаи	63,7
Болезни желудочно-кишечного тракта	142,7	Грипп и воспаление легких	34,3
Старость	117,5	Сахарный диабет	29,7
Несчастные случаи	72,3	Туберкулез	27,4
Злокачественные новообразования	64,0	Старость	15,9
Дифтерия	40,3	Врожденные пороки развития	13,0
Брюшной тиф	31,3	Самоубийства	11,4
Осложнение беременности	13,4	Цирроз печени	11,3
Всего	1 719,1	Всего	971,7

В США в период с 1900 по 1949 гг. общая смертность на 100 000 человек упала с 1719,1 до 971,7. Три инфекционных заболевания, которые в 1900 г. числились среди «первого

десятка» причин смертности, уже не фигурируют в этом десятке в 1949 г. Это болезни желудочно-кишечного тракта (главным образом поносы), дифтерия и брюшной тиф. Смертность от воспаления легких, гриппа и туберкулеза упала с 396,6 до 61,7 на 100 000. Налицо тенденция к снижению смертности от инфекционных и контагиозных заболеваний. Продолжающиеся открытия в области антибиотиков и химиотерапии делают вполне очевидным, что основные успехи в борьбе с этими заболеваниями еще впереди. Во всяком случае, даже уже достигнутое заставляет медицину все больше и больше поворачиваться в сторону таких заболеваний, в которых макроорганизм играет более важную роль (ряд сердечных болезней, рак, диабет, болезни почек и врожденные пороки развития). Эпидемиологи и научные работники в области медицины в настоящее время постепенно переключают свое внимание с факторов, вызывающих заболевание, на макроорганизм. В этой главе мы попытаемся проанализировать возможные генетические подходы к проблеме, которые могут иметь значение для современного эпидемиолога, толкуя термин «эпидемиология» в самом широком смысле. Концепция «эпидемиологической службы» прочно укрепились в медицине. Мы постараемся показать, каким образом генетик может и должен принять участие в работе эпидемиологической службы в качестве не соперника, а полноправного члена. Побутно следует указать, что хотя мы пользовались термином *эпидемиология* для обозначения науки о болезнях, поскольку таково обычное понимание этого термина, однако эпидемиологический подход может, несомненно, быть использован и при изучении таких непатологических «состояний», как «гениальность», «леность», «мышечная сила» и т. п.

2. Характеристика наследственно обусловленных заболеваний. В медицинской литературе имеется много примеров того, какие проблемы встают перед исследователем, когда приходится решать вопрос о частичной или полной наследственной обусловленности того или иного заболевания. Например, давно было известно, что у женщин-сифилитичек рождаются больные сифилисом дети, и о сифилисе говорили как о «наследственной» болезни. Вскоре после обнаружения возбудителя сифилиса было показано, что заболевание потомков сифилисом связано с тем, что плод заражается этой болезнью, находясь еще в матке, причем хромосомный механизм наследственности не имеет к этой «передаче» никакого отношения. Туберкулез также считали «наследственным» заболеванием. Хотя у некоторых людей имеется несомненное предрасположение к туберкулезу, однако очевидно, что решающим фактором «семейности» туберкулеза является заражение. Наличие одного или нескольких больных

туберкулез
детей шан
иллюстрац
вопроса о
ния воспо
логии. У
количество
подвержен
наблюдени
рожденног
ственную
дования п
этой болез
цитопенич
обуслови
Уменьшен
у потомко
быть обу
через пла
лирует в
тери.

Сказа
заключен
на основ
ных пок
на основ
факторов
нии к за
из них у
ваются з
1) Н
и здоро
указыва
болезни
определ
выми на
являются
отбора
методы
влено л
домина
теру на
Если з
ним, но
циация
знака,

туберкулезом среди взрослых членов семьи увеличивает для детей шансы подвергнуться воздействию возбудителя. Для иллюстрации необходимости осторожного подхода к решению вопроса о наследственном характере того или иного заболевания воспользуемся более свежим примером из области гематологии. У некоторых индивидуумов по неизвестным причинам количество тромбоцитов резко уменьшено, вследствие чего они подвержены тяжелым кровотечениям. В литературе имеются наблюдения о наличии этого состояния у матери и ее новорожденного ребенка (см. [37]), что якобы указывает на наследственную природу этого заболевания. Однако недавние исследования показали, что в кровяной плазме людей, страдающих этой болезнью, известной под названием *идиопатической тромбоцитопенической пурпурой*, обнаружено вещество, которое и обуславливает уменьшение количества тромбоцитов [22, 38]. Уменьшенное количество тромбоцитов, наблюдающееся иногда у потомков матерей, страдающих этим заболеванием, может быть обусловлено тем, что указанное вещество проходит через плацентарный барьер и до тех пор, пока оно циркулирует в крови, вызывает у ребенка тот же эффект, что и у матери.

Сказанного достаточно, чтобы предостеречь от скороспелых заключений о наследственной природе какого-либо заболевания на основании того, что болезнь наблюдается в последовательных поколениях одной и той же семьи. Каковы же критерии, на основании которых можно судить о роли наследственных факторов в возникновении данного признака, в предрасположенности к заболеванию и т. п.? Таких критериев четыре. Некоторые из них уже подробно разбирались выше, а остальные рассматриваются здесь впервые.

1) *Наличие определенных численных соотношений больных и здоровых среди родственников.* В предыдущих главах уже указывалось, что при простых формах наследования какой-либо болезни в семьях, где встречается данная болезнь, наблюдаются определенные численные соотношения между больными и здоровыми индивидуумами. Правда, эти соотношения иногда не выявляются, пока не внесены соответствующие поправки на способ отбора материала, возраст и т. п. Современные генетические методы позволяют без особых трудностей различить, обусловлено ли данное заболевание единичным сцепленным с полом доминантным или рецессивным геном, или таким же по характеру наследования аутосомным геном с полным проявлением. Если заболевание обусловлено несколькими генами или же одним, но не полностью пенетрантным геном, то такая дифференциация очень затруднена. Точный генетический анализ признака, обусловленного тремя независимыми парами генов,

представляет собой неразрешимую в настоящее время проблему в генетике человека.

2) *Ограничение распространенности болезни родственниками.* Для болезни, вызываемой каким-либо специфическим фактором, передача которого тесно связана с различными условиями среды, характерно то обстоятельство, что на протяжении одного поколения она распространяется «по горизонтали» независимо от родственных отношений больных. Для наследственных болезней, наоборот, характерно распространение «по вертикали». При доминантном наследовании эта «вертикальность» выступает с полной очевидностью; при рецессивном же наследовании она не столь очевидна, так как ее главной причиной является избыток родственных браков среди родителей детей-носителей редких рецессивных признаков.

3) *Начало заболевания в определенном возрасте при отсутствии каких-либо факторов, непосредственно ведущих к этому заболеванию.* Постепенное начало заболевания без какой-либо ясной причины характерно для многих «дегенеративных» заболеваний, в происхождении которых наследственности принадлежит определенная роль. Однако подобное же начало наблюдается также при заболеваниях, вызываемых определенными, но еще неоткрытыми бактериями или вирусами, равно как и при травматических повреждениях. В известном смысле утверждения, что «данный признак является наследственным, поскольку нам неизвестны какие-либо другие причины, которые могли бы его вызвать», являются негативными доказательствами, которые, конечно, не могут идти в сравнение с позитивными доводами.

4) *Большая конкордантность однояйцевых близнецов в сравнении с двуяйцевыми.* Достоинства и недостатки близнецового метода для изучения генетики человека уже обсуждались. Здесь достаточно повторить, что прежде чем использовать большую конкордантность однояйцевых близнецов по тому или иному признаку в качестве доказательства наследственной обусловленности этого признака, следует детально разобрать одно за другим все перечисленные в гл. XVI условия среды, которые могут оказать влияние в направлении создания большего сходства у однояйцевых близнецов.

3. *Изменчивость относительной роли наследственности и среды в происхождении данного признака.* Уже неоднократно подчеркивалось, что данный признак может по-разному наследоваться в различных семьях. Столь же важно иметь в виду, что и относительная роль наследственности и среды в происхождении данного признака может варьировать от семьи к семье. Другими словами, данный признак может зависеть либо от

наследств
внутрима
обозначен
тирующ
у челове
наследств
фенокоп
признаки
кожи или
лению, д
знак пре
ментальн
невозмо
которых
обнаруж
вместе с
пии, воз
дях бер
уменьше
критичес
филы, т
ствие в
куколок
тию у
малый,
лиями,
нами [1

4. Э
в чувс
брюшн
наслед
Вебсте
все фа
ного б
распр
1) на
2) ко
риаль
мая л
ров ок
ции в
получ
приим
после
вания

наследственных факторов, либо от факторов среды (включая и внутриматочную среду). Термин *фенокопия* применялся для обозначения вызванных средовыми факторами аномалий, имитирующих наследственно обусловленные признаки у человека. У человека существует ряд признаков, которые обусловлены наследственными факторами, но могут встречаться и в виде фенокопий. К ним относятся такие различные по своей природе признаки, как заячья губа, косолапость, глубина пигментации кожи или повышенное содержание холестерина в крови. К сожалению, для безупречного доказательства того, что данный признак представляет собой фенокопию, необходимы такие экспериментальные исследования, проведение которых на человеке невозможно. На дрозофиле и мышах это несколько проще. В некоторых линиях мышей у 20—30% новорожденных регулярно обнаруживается наследственно обусловленная заячья губа [36]; вместе с тем этот же дефект может наблюдаться в виде фенокопии, возникающей в результате введения мышам на ранних стадиях беременности определенных гормонов, или же в результате уменьшения кислорода в воздухе, вдыхаемом в определенные критические периоды беременности [27]. Что касается дрозофилы, то многочисленные исследователи показали, что воздействие в течение 1—2 час. на личинок или на ранние стадии куколок сравнительно высокой температуры приводит к развитию у взрослых мух большого количества разнообразных аномалий, причем многие из этих аномалий очень сходны с аномалиями, обусловленными у некоторых линий единичными генами [14, 15].

4. Экспериментальные исследования роли макроорганизма в чувствительности к инфекционным болезням на мышинном брюшном тифе. Классическим исследованием взаимодействия наследственности, среды и возбудителя болезни является работа Вебстера [41] на мышах. Этот исследователь детально изучал все факторы, оказывающие влияние на распространение мышинного брюшного тифа в популяции мышей. Оказалось, что для распространения болезни имеют значение следующие факторы: 1) начальная инфицирующая доза мышинного брюшного тифа; 2) количество первоначально заражаемых мышей; 3) бактериальный штамм, используемый для заражения; 4) используемая линия мышей; 5) диета. Вариация любого из этих факторов оказывает значительное влияние на распространение инфекции в мышинной популяции. При помощи селекции удалось получить линии, относительно устойчивые и относительно восприимчивые к этой болезни. В одной серии экспериментов уже после создания начальной мышинной популяции и ее инфицирования к ней ежедневно добавляли по 2 мыши. Если добавляемые

мыши принадлежали к восприимчивой линии, то наблюдались вспышки болезни. Если же добавляемые мыши принадлежали к устойчивой линии, то наблюдались только спорадические случаи инфекции. В другой серии экспериментов были созданы «стада» мышей, состоящие из устойчивых и восприимчивых к инфекции особей. При инфицировании в первом стаде погибло всего 12% особей, а во втором — 70%.

Анализ наследственной природы устойчивости к мышинному брюшному тифу был в дальнейшем проведен Гоуэном [17—19] и его сотрудниками. Резистентность зависит, по-видимому, от комплекса генов. Была сделана попытка выявить физиологический механизм, посредством которого эти гены осуществляют свое действие. Оказалось, что выведенные из общего штамма устойчивые к инфекции линии мышей отличаются от восприимчивых 1) значительно бóльшим количеством лейкоцитов, 2) явно повышенной способностью лейкоцитов и макрофагов к перевариванию захваченных бактерий и 3) повышенным рН крови. Истинное значение этих данных для понимания защитного механизма у мышей еще недостаточно ясно [43]. При заражении мыши устойчивых линий, несмотря на наблюдающиеся у них обширные поражения печени, выживают, тогда как мыши восприимчивых линий гибнут, не обнаруживая никаких признаков поражения этого органа. В противоположность этому в селезенке даже при тяжелых формах заболевания у мышей устойчивых линий обнаруживаются лишь небольшие изменения, а у мышей восприимчивых линий — сравнительно более выраженные поражения. Эти наблюдения были истолкованы в том смысле, что у мышей, устойчивых к болезни, печень является первой линией обороны против токсина, выделяемого возбудителем заболевания. Таким образом, становится ясно, что в наследственной регуляции устойчивости мышей к брюшному тифу участвует ряд сложных физиологических механизмов. Нет сомнений, что проблема устойчивости у человека не менее сложна.

5. Наследственная обусловленность устойчивости к инфекционным заболеваниям у человека. Степень участия генетика в изучении эпидемиологии заболевания в известной мере варьирует в зависимости от изучаемого заболевания. В этом и следующем параграфе будут рассмотрены две весьма показательные в этом отношении группы болезней, а именно — контагиозные болезни и злокачественные новообразования. Из контагиозных болезней мы рассмотрим «детские болезни», полиомиелит, проказу и туберкулез.

«Детские болезни». При изучении устойчивости к заболеваниям было обнаружено, что между отдельными людьми существуют наследственные различия в отношении восприимчи-

ности к некото
сведены резу
пяти наиболее

Сравнительные
близнецов * в

Заболевание

Корь
Скарлатина
Дифтерия
Свинка
Коклюш

* Использова
партнеров был бол
всем тем зарубежн
ственных признако
оба (конкордантны
материала постав
примчивости к
не заболел. В про
и из приведенных
цов, которые не с

Как вид
близнецы к
различия, к
у одной из
у двуайцев
гиозных за
подходить
что если п
категории
уже доста
личия у б
Паралл
тического
заслужива
с явления
нако в н
само зара
стое, но

ности к некоторым заболеваниям, но не ко всем. В табл. 65 сведены результаты близнецовых исследований, касающихся пяти наиболее частых детских инфекций.

Таблица 65

Сравнительные данные по сходству и различию одно- и двуяйцевых близнецов * в отношении к различным острым детским инфекциям [8]

Заболевание	Однояйцевые		Двужайцевые		Расхождения, %	
	конкордантные	дискордантные	конкордантные	дискордантные	однойяйцевые	двужайцевые
Корь	866	19	762	47	$2,1 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,8$
Скарлатина . .	84	59	69	91	$41,3 \pm 4,1$	$56,9 \pm 3,9$
Дифтерия . .	79	79	57	95	$50,0 \pm 4,0$	$62,5 \pm 3,9$
Свинка	95	21	89	32	$18,1 \pm 3,6$	$26,4 \pm 4,0$
Коклюш	524	15	447	34	$2,8 \pm 0,7$	$7,1 \pm 1,2$

* Использованы данные только по тем близнецовым парам, в которых хотя бы один из партнеров был болен. (Авторы, приводя эти данные, повторяют ошибку, свойственную почти всем тем зарубежным исследованиям по близнецам, которые затрагивают наследование качественных признаков. Они используют данные только по тем парам близнецов, в которых либо оба (конкордантные), либо один из близнецов (дискордантные) болен. Для репрезентативности материала поставленной задачи — выяснению роли наследственности в устойчивости или восприимчивости к инфекции — следует учитывать и те пары, в которых ни один из партнеров не заболел. В противном случае материал получается подобранным, что, кстати говоря, видно и из приведенных в таблице количественных соотношений однойяйцевых и двужайцевых близнецов, которые не соответствуют существующим в популяции. — *Перев.*)

Как видно из таблицы, по всем заболеваниям однойяйцевые близнецы конкордантны чаще, чем двужайцевые. Однако хотя различия, несомненно, значимы, они невелики. Учитывая, что у однойяйцевых близнецов условия среды более сходны, чем у двужайцевых (что имеет особенно важное значение для контактов при заразных заболеваниях), к интерпретации этих различий следует подходить с большой осторожностью. Попутно следует сказать, что если по каким-либо причинам частота заболеваний в одной категории близнецов больше, чем в другой, то одного этого уже достаточно, чтобы изменить соотношение сходства — различия у близнецов.

Паралитический полиомиелит. Данные, касающиеся паралитического полиомиелита, так же, как проказы и туберкулеза, заслуживают более обстоятельного обсуждения. Полиомиелит с явлениями паралича — сравнительно редкое заболевание. Однако в настоящее время можно считать установленным, что само заражение вирусом полиомиелита — явление довольно частое, но из числа зараженных только у весьма небольшой части

(около 1%) наступают параличи. Вирус передается в виде капельной инфекции, а кроме того, при загрязнении воды и пищи. Было идентифицировано несколько различных по своей антигенной природе штаммов вирусов. Таким образом, для того чтобы разобраться в эпидемиологии полиомиелита, следует принимать во внимание штамм вируса, условия среды, благоприятствующие его распространению, различия людей по их реакциям на инфекцию, т. е. развитие паралича у одних больных и отсутствие его у других.

Уже давно было замечено, что во время эпидемий полиомиелита болезнь распространяется среди населения не случайно и что множественные случаи в одной семье встречаются чаще, чем этого можно было бы ожидать в порядке простой случайности [4]. Как указывалось выше, это еще нельзя считать доказательством конституционального предрасположения к заболеванию. Возможно, что некоторые семьи либо подвергаются большему воздействию вируса, либо благодаря особенностям питания оказываются более чувствительны к его действию. Однако, когда мы находим истории болезни нескольких людей, принадлежащих к одной семье и страдающих последствиями полиомиелита, которыми они заболели в различные эпидемии, разделенные интервалами во много лет, то это подкрепляет мнение о наличии какого-то «конституционального фактора». Дальнейшие данные были получены при тщательном изучении физических характеристик пораженных полиомиелитом детей. Более 100 лет назад врачи указывали на то, что паралитический полиомиелит поражает чаще сильных и здоровых детей, чем слабых и хилых. Это клиническое впечатление было в конце концов подвергнуто точному антропометрическому изучению [2, 3, 11].

Было показано, что дети старших возрастов, перенесшие паралитический полиомиелит, крупнее, чем контрольные дети в этом же возрасте, однако это различие исчезает в юношестве, на что указывают якобы различия в кривой роста. Имеются, по-видимому, и другие различия, носящие скорее качественный характер. По сравнению с группой контрольных детей у детей с полиомиелитом обнаруживаются в большей мере: 1) пигментированные пятна на теле; 2) длинные и изогнутые ресницы; 3) крупные центральные резцы с просветом между верхними резцами; 4) расслабление суставов; 5) косая складка кожи на внутренней поверхности верхнего века, так называемая «внутренняя глазная складка». Ни одно из этих различий не является абсолютным; это скорее некоторые «тенденции». Генетическое истолкование этих данных сводится к тому, что лица, чувствительные к полиомиелиту, часто, но не всегда, являются одновременно обладателями определенных генов, обуславливающих те

или иные че
болезни объ
Наиболее
ности при по
и Дженнингс
под наблюд
рых один из
миелит в пе
ограничили
в момент за
данные о бр
представлен

Частот

Конкордантные

Братья — сестры
Родители . . .

Из табл.
нера бываю
сходства ме
ствуется сход
число пора
ожидать в
в равной м
так и сред
щиеся роли
ными, одна
тие парали
сивным ге
состоянии.

Проказа
ных фактор
характер. Б
будителю ту
цированным
тельным, че
ной Америк
распростра

или иные четкие физические признаки. Семейная констелляция болезни объясняется генетическим сходством родственников.

Наиболее точные данные, касающиеся роли наследственности при полиомиелите, приведены в исследованиях Херндона и Дженнингса [23] на близнецах. Были сделаны попытки взять под наблюдение в штате Северная Каролина все семьи, в которых один или оба близнеца перенесли паралитический полиомиелит в период с 1940 по 1948 гг. При этом исследователи ограничились только теми семьями, в которых близнецы в момент заболевания жили вместе. Одновременно собирались данные о братьях — сестрах и родителях близнецов. Результаты представлены в табл. 66.

Таблица 66

Частота паралитического полиомиелита среди близнецов
и их родственников

Родство	Всего	Паралитический полиомиелит	% ± стандартная ошибка
Конкордантные однояйцевые близнецы	14	5	35,31 ± 12,81
» двуяйцевые »	33	2	6,06 ± 4,15
Братья — сестры	101	7	6,93 ± 2,53
Родители	87	0	0,0

Из табл. 66 видно, что: 1) у однояйцевых близнецов оба партнера бывают поражены чаще, чем у двуяйцевых; 2) степень схождения между двуяйцевыми близнецами примерно соответствует схождению между братьями — сестрами; в обеих группах число пораженных индивидуумов выше, чем можно было бы ожидать в порядке случайного совпадения. Однако все это в равной мере может быть обусловлено как наследственными, так и средовыми факторами. Хотя заключения авторов, касающиеся роли наследственных факторов, кажутся преждевременными, однако данные вполне соответствуют гипотезе, что развитие параличей в результате полиомиелита обусловлено рецессивным геном с 35-процентной пенетрантностью в гомозиготном состоянии.

Проказа. Данные, касающиеся возможной роли наследственных факторов в происхождении проказы, носят несколько иной характер. Болезнь обусловлена возбудителем, родственным возбудителю туберкулеза. Болезнь передается при контакте с инфицированным индивидуумом, контакт должен быть более длительным, чем при большинстве контагиозных болезней. В Северной Америке имеются четко ограниченные постоянные «центры распространения» этой болезни, из которых наиболее известными

являются Нью-Брансуик (Канада) и Луизиана. Многие жители этих двух областей имеют общее происхождение. В 1775 г. нормандские иммигранты, поселившиеся в области Акадия в Канаде, в предвидении войны с Францией были насильно изгнаны оттуда англичанами, которые не очень доверяли их лояльности и опасались их контакта с французами. Часть нормандцев поселилась в Нью-Брансуике, часть — в Луизиане.

Болезнь не встречалась среди той группы населения, от которой произошли две указанные подгруппы; во всяком случае нет никаких официальных указаний на это. Эйкок [2, 3, 5] указал, что болезнь не распределяется случайно среди потомков эмигрантов, а, наоборот, обнаруживает тенденцию к скоплению в определенных семьях. Это явление можно объяснить двумя путями. Возможно, что существует наследственное предрасположение к возбудителю проказы, которое, естественно, может проявиться только в том случае, если болезнь вносится в данную группу населения. С другой стороны, можно предполагать, что все одинаково предрасположены к заболеванию проказой, но необходимый для заражения длительный и тесный контакт осуществляется только в определенных семьях, кто-нибудь из членов которых случайно заболел.

Развитие проказы у супруга больного проказой (так называемая супружеская проказа) встречается гораздо реже, чем развитие ее у детей прокаженного. Этому давалось генетическое истолкование. Однако сторонники противоположной точки зрения указывают, что этот факт можно объяснить большей восприимчивостью к заболеванию детей по сравнению со взрослыми. Правда, это возражение трудно согласовать с наблюдавшейся во многих исследованиях по проказе значительной частотой заболевания среди отдаленных родственников больных, не находившихся в «длительном и тесном контакте» с больными. В общем имеющиеся данные не позволяют принять окончательного решения, хотя имеются серьезные основания признать существование наследственного предрасположения к проказе.

Туберкулез. Проблема относительной роли наследственных факторов в предрасположении к туберкулезу — одна из наиболее старых в генетике человека. Так, в 1883 г. Гирш писал: «Распространение туберкулеза во многих семьях из поколения в поколение стало настолько обычным явлением, что даже самые упорные скептики не отваживаются отрицать роль наследственности в развитии туберкулеза. В настоящее время мы еще не в состоянии решить, сводится ли роль наследственности к передаче специфического яда (нечто вроде того, что наблюдается при сифилисе), или, другими словами, к наследственности в узком смысле, или же она зависит от врожденного предрасположения к заболеванию, предрасположения, которое естественно

искать в
роятно и
стоятельс
Учиты
нии этого
ограничен
ного вопро
приводят
более исч

Конкорд
жизни У

Число обсл
Число боль
Смертность
возраст)
Смертность
возрастн
группами

¹ Лица м

В теч
чтобы вы
ших за з
о заболе
семьи. К
разительн
смертност
фактора,
о том, не
в значите
и том же
так и вне

искать в структуре дыхательной системы; последнее более вероятно и находится в большем соответствии с некоторыми обстоятельствами, которые будут упомянуты ниже».

Учитывая важность общности семейной среды в происхождении этого заболевания, приходится и в данном случае признать ограниченность генеалогического метода для решения поставленного вопроса и обратиться к близнецовым данным. В табл. 67 приводятся данные Кальмана и Рейснера [29], являющиеся наиболее исчерпывающими из всех современных исследований.

Таблица 67

Конкордантность в развитии туберкулеза в определенный период жизни у одно- и двойяцевых близнецов, их братьев — сестер, родителей и супругов

	Население ¹ (лица старше 14 лет)	Отношение к пробандам					
		супруги	родители	двойродные братья — сестры	братья — сестры	конкордантные дизиготные близнецы	конкордантные монозиготные близнецы
Число обследованных лиц . . .	—	226	688	42	720	230	78
Число больных туберкулезом . . .	—	14	114	4	136	42	48
Смертность (без поправки на возраст)	1,1	6,2	16,6	9,5	18,9	18,3	61,5
Смертность (с поправкой на возрастные различия между группами)	1,4	7,1	16,9	11,9	25,5	25,6	87,3

¹ Лица моложе 14 лет не учитывались.

В течение более чем 5 лет прилагались все усилия к тому, чтобы выявить всех близнецов в штате Нью-Йорк, заболевших за этот период туберкулезом. Собирались также данные о заболевании туберкулезом их партнеров и других членов семьи. Конкордантность между однояйцевыми близнецами по-разному разительна. Однако большая по сравнению со всей популяцией смертность у супругов не только указывает на важность такого фактора, как тесный контакт с больным, но и ставит вопрос о том, не зависит ли конкордантность однояйцевых близнецов в значительной мере от того, что они чаще встречаются в одном и том же кругу товарищей и более тесно связаны как внутри, так и вне семьи. Следует отметить, что идентичные близнецы

сходны не только в отношении наличия или отсутствия заболевания, но и в отношении его клинического течения.

Исследования Лурье и его сотрудников [30, 31], касающиеся восприимчивости кроликов к туберкулезу, показали, что различные линии кроликов значительно отличаются в этом отношении. Как и следовало ожидать, устойчивость представляет собой сложное явление, обусловленное такими, возможно, тесно связанными между собой факторами, как способность к локализации заболевания в воротах инфекции, высокая или низкая проницаемость кожи, быстрое или медленное развитие аллергии, интенсивная или ослабленная продукция антител. Каждое из этих звеньев может зависеть от самостоятельных наследственных факторов. Близнецовые исследования дают представление о наследственности всего сложного комплекса в целом, но очень мало могут помочь в раскрытии механизма явления и в расшифровке наследственной обусловленности каждого из звеньев патогенеза болезни.

Исследования Мейера и Иенсена [33] представляют собой шаг вперед в выяснении природы устойчивости у человека, обусловленной наследственными факторами. При заражении туберкулезом в организме развивается чувствительность к продуктам жизнедеятельности возбудителя, что, собственно говоря, и лежит в основе кожного теста, обычно применяемого для диагностики туберкулеза. Такая же чувствительность возникает в организме после бежежирования. Тщательно проведенные исследования Мейера и Иенсена показывают, что степень чувствительности, развивающейся после вакцинации, о которой можно судить по интенсивности кожной реакции на бациллярный экстракт, значительно варьирует у детей из разных семей.

Из изложенного ясно, что мы еще далеки от полного понимания всех взаимосвязей агент — хозяин — среда в отношении любой контагиозной болезни человека. Будучи генетиками, авторы не могут устоять против искушения и не сказать (вовсе не ради красного словца), что уже настало время для такого рода исследований. Если дела с контагиозными заболеваниями и дальше пойдут такими же темпами, как до сих пор, то исследователь вскоре столкнется с невозможностью собрать достаточный материал по многим контагиозным заболеваниям. Полиомиелит и проказа были выбраны для рассмотрения в этой главе, поскольку они представляют собой две крайности: первое (включая непаралитические и субклинические случаи полиомиелита) — сравнительно частое заболевание с коротким инкубационным периодом, второе — сравнительно редкое заболевание с длительным инкубационным периодом. Это, так сказать, противоположные концы диапазона эпидемиологических возможностей, к изучению которых может быть привлечен генетик.

6. Роль
рассмотрени
к ряду кон
мы пытали
мере внутр
болевания
в какой ме
При оценке
равно как
принимать
«общность
ния не явл
проблемы.
говорит сам
то нередко
в любой д
имеется тол
стоит в тру
в прошлых

В качес
изучении н
ним начало
образовани
ленно и ост
больного, д
в отдаленн
ными опух
тип злокаче
злокачестве
пролифера

Благода
время изве
витие опух
ность. Име
обобщающ
в предрасп
наследстве
тельностью
бование вы
торых опух
достаточно
вовсе отсут

В меди
наблюдаетс
чение этих
встречаютс

6. Роль наследственности в происхождении опухолей. При рассмотрении роли наследственности в предрасположении к ряду контагиозных заболеваний, главная проблема, которую мы пытались разрешить, заключалась в следующем: в какой мере внутрисемейное сходство в отношении того или иного заболевания обусловлено общностью наследственных факторов и в какой мере — общностью воздействия возбудителя болезни. При оценке роли наследственности в возникновении опухолей, равно как и различных «дегенеративных» болезней, можно не принимать во внимание такое осложняющее обстоятельство, как «общность воздействия», поскольку считается, что эти заболевания не являются контагиозными. Здесь, однако, встают другие проблемы. Поскольку опухоли и «дегенеративные» болезни, как говорит само их название, являются уделом пожилого возраста, то нередко приходится сталкиваться с тем обстоятельством, что в любой данный момент из пораженных болезнью в живых имеется только одно поколение. Неизбежное следствие этого состоит в трудности установления наличия и частоты заболевания в прошлых поколениях.

В качестве примера генетических проблем, возникающих при изучении некоторых часто встречающихся заболеваний с поздним началом, будет рассмотрено развитие опухолей, т. е. новообразований. Имеются разные типы опухолей. Одни растут медленно и остаются местными поражениями в течение всей жизни больного, другие, наоборот, растут быстро и распространяются в отдаленные участки тела. Первые называются *доброкачественными* опухолями, вторые — злокачественными. Наиболее частый тип злокачественных опухолей — рак. Общим для всех опухолей, злокачественных и доброкачественных, является ненормальная пролиферация их клеток.

Благодаря многочисленным исследованиям в настоящее время известно много факторов, оказывающих влияние на развитие опухолей. Одним из таких факторов является наследственность. Именно в данном пункте важно подчеркнуть опасность обобщающих заключений по вопросу о роли наследственности в предрасположении к опухолевому росту. При обсуждении роли наследственности в развитии опухолей нужно с большой тщательностью уточнить тип опухоли, о которой идет речь. Это требование вызвано тем, что в то время как в возникновении некоторых опухолей, как будет видно ниже, роль наследственности достаточно велика, в возникновении других она невелика или вовсе отсутствует.

В медицинской литературе описано много семей, в которых наблюдается большая частота определенного вида опухолей. Знание этих описаний оценить трудно. Опухоли вообще так часто встречаются — в США примерно каждый седьмой человек

умирает от злокачественной опухоли, — что их «посемейное скопление» можно объяснить простой случайностью. Хотя некоторые из этих «скоплений» обусловлены наследственностью, безопаснее



Фиг. 51. Больная с множественным нейрофиброматозом.

все же для оценки роли наследственности в происхождении определенного вида опухолей воспользоваться неподобраным материалом.

На основании сводок, составленных из неподобраных данных, можно прийти к выводу, что развитие некоторых видов ред-

ких опухо
мер, при
опухоли в
у людей н
телу разб
Это обычн
приятный
на окружа
ная опухо

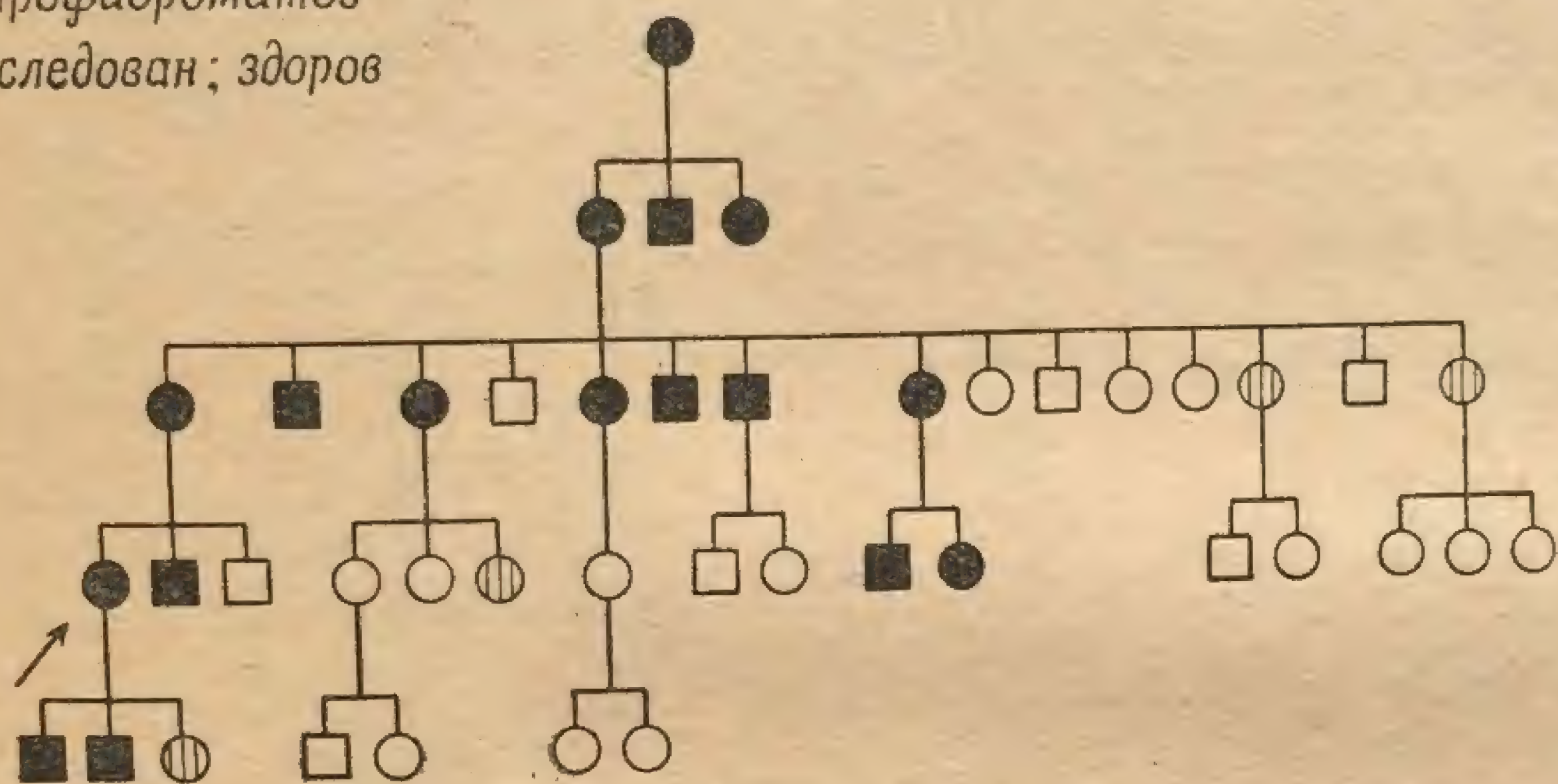
● Нейр
○ Обс

Фиг. 52

к смерти.
от одного
влена на
заболеван
стого киш
вально ус
липами».
в злокаче
ления сим
липа. На
торой наб
В отли
наследств
следствен
витии мно
выявлена
материале
рака были
нию на б
шейки и т

ких опухолей обусловлено одним доминантным геном. Например, при множественном нейрофиброматозе многочисленные опухоли возникают по ходу периферических нервов (фиг. 51). У людей наблюдаются также такие поражения, когда по всему телу разбросаны коричневатые опухоли цвета «кофе с молоком». Это обычно доброкачественные опухоли, однако они имеют неприятный вид и могут причинять страдания, оказывая давление на окружающие ткани. Иногда, однако, такая доброкачественная опухоль может превратиться в злокачественную и привести

● Нейрофиброматоз
○ Обследован; здоров

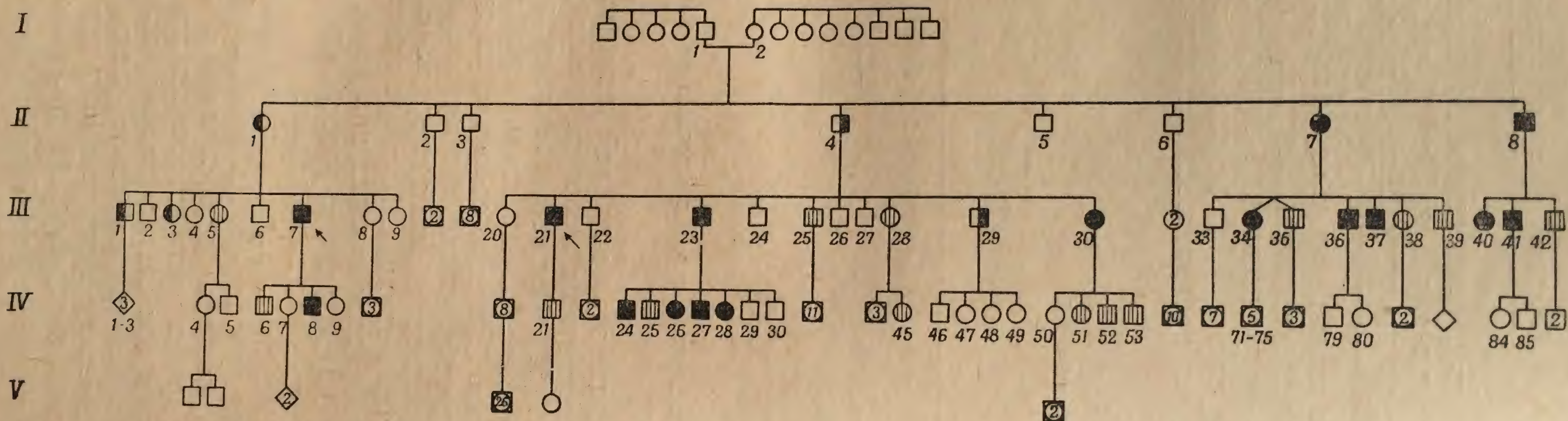


Фиг. 52. Родословная семьи с множественным нейрофиброматозом.

к смерти. Развитие этих опухолей часто, если не всегда, зависит от одного доминантного гена; типичная родословная представлена на фиг. 52. Примером наследственного предракового заболевания является доминантный множественный полипоз толстого кишечника. При этом заболевании толстый кишечник буквально усыпан небольшими выпячиваниями, называемыми «полипами». Эти полипы имеют тенденцию с годами превращаться в злокачественные опухоли. Полипоз протекает скрыто до появления симптомов, характерных для рака, развившегося из полипа. На фиг. 53 изображена родословная большой семьи, в которой наблюдалось это заболевание.

В отличие от этих редко встречающихся типов опухолей, наследственная природа которых совершенно очевидна, роль наследственного фактора (если таковой вообще имеется) в развитии многих других часто встречающихся опухолей может быть выявлена только при статистическом исследовании на большом материале. Только три из более часто встречающихся типов рака были подвергнуты тщательному генетическому исследованию на большом материале: 1) рак молочной железы; 2) рак шейки и тела матки и 3) лейкемия. Рассмотрим вкратце некото-

- Множественный полипоз
- ⦿ Рак толстого кишечника; множественный полипоз весьма вероятен
- ⦿ Данные, заставляющие предполагать множественный полипоз
- ⦿ Обследован; здоров
- Не обследован



Фиг. 53. Родословная семьи с множественным полипозом толстого кишечника.

рые из наиболее
типов рака.
Природа
смагривалась
исследовал Н
раком молоч
стоту этого
стер матерей
были взяты
молочной же
только что к
вания раком
в табл. 68.

Как видно
ственников пе
пробандов, бо
рольных проб
также частот:

Пенроз, М
ной железы у
той же лока.
смертности. С
оказалась при
прочим, указ
сена лиц, по
меньше, чем
ственников бо
не была повы

Значение с
тщательно изу
Первый рассм
ные заболеван
большое (при
из четырех ка
живается и в
между раком
среди родствен
частоты други

Значение с
мой в настояш
лось Видебеко
ваемости 4041
шой редкости
родственников
среди первой гр

рые из наиболее важных исследований по каждому из этих типов рака.

Природа семейных факторов при раке молочной железы рассматривалась многими исследователями. В Дании Якобсен [28] исследовал родственников 200 пробандов-женщин, страдавших раком молочной железы. Была сделана попытка определить частоту этого заболевания у матерей и сестер пробандов и у сестер матерей и отцов пробандов. В качестве контрольной группы были взяты 200 женщин того же возраста, не имеющих рака молочной железы. У их родственников, аналогичных указанным только что категориям, также устанавливалась частота заболевания раком молочной железы. Результаты представлены в табл. 68.

Как видно из таблицы, частота рака молочной железы у родственников перечисленных категорий в 5—10 раз выше в семьях пробандов, больных раком молочной железы, чем в семьях контрольных пробандов. Более того, у первых несколько повышена также частота других раковых поражений.

Пенроз, Мак-Кензи и Керн [35] изучили частоту рака молочной железы у умерших матерей и сестер лиц, больных раком той же локализации. Для контроля были взяты данные по смертности. Среди матерей и сестер пробандов частота рака оказалась примерно втрое выше, чем в контроле. Они, между прочим, указывают на то, что в контрольном материале Якобсена лиц, пораженных раком молочной железы, оказалось меньше, чем можно было ожидать. По их данным среди родственников больных частота других злокачественных поражений не была повышена.

Значение семейных факторов при раке матки было наиболее тщательно изучено Бребеком [7] в Дании и Мерфи [34] в США. Первый рассматривал рак шейки и рак тела матки как различные заболевания. Для обеих форм рака матки отмечается не-большое (примерно вдвое) повышение частоты рака в каждой из четырех категорий родственников. Та же тенденция обнаруживается и в данных Мерфи, который не делает различий между раком шейки и раком тела матки. Бребек обнаружил среди родственников раковых больных небольшое увеличение частоты других форм рака, что не удалось подтвердить Мерфи.

Значение семейных факторов для лейкемии, рассматриваемой в настоящее время как рак кроветворных органов, изучалось Видебеком [40] в Дании. Сравнивались данные по заболеваемости 4041 родственника 209 больных лейкемией и 3641 родственника 200 контрольных индивидуумов. Ввиду очень большой редкости лейкемии данные представлены в общем по всем родственникам, без подразделения на отдельные категории; среди первой группы родственников было обнаружено 17 больных

Таблица 68

Исследование семейной частоты рака

Тип рака	Исследователь	Родственники	Семьи пробандов			Семьи контрольных индивидуумов		
			число родствен- ников	число больных раком того же типа, что и у пробанда	процент больных	число родствен- ников	число больных раком того же типа, что и у пробанда	процент больных
Рак молочной железы	Джекобсен, 1946 г.	Матери	200	21	10,5	200	2	1,0
		Сестры	381	13	3,4	433	2	0,5
		Сестры матерей	316	17	5,4	312	—	0,0
		Сестры отцов	224	12	5,4	223	2	0,9
	Пенроз, Мак- Кензи, Керн [35]	Матери ¹	406	25	6,2	—	11,1 ²	2,7
		Сестры ¹	307	23	7,5	—	7,0 ²	2,3
Рак шейки матки	Бребек [7]	Матери	200	6	3,0	200	6	3,0
		Сестры	488	10	2,0	449	1	0,2
		Сестры матерей	314	3	1,0	336	5	1,5
		Сестры отцов	284	6	2,1	306	1	0,3
Рак тела матки	Бребек [7]	Матери	90	6	6,7	90	3	3,3
		Сестры	217	6	2,8	233	1	0,4
		Сестры матерей	155	4	2,6	152	4	2,6
		Сестры отцов	129	1	0,8	118	0	0,0
Рак шейки и тела матки	Мерфи [34]	Матери	200	6 ³	3,0	214	2	0,9
		Сестры	360	5 ³	1,4	341	4	1,2
		Сестры матерей	252	9 ³	3,6	327	5	1,5
		Сестры отцов	198	6 ³	3,0	272	4	1,5

¹ Цифры относятся только к умершим матерям и сестрам.² Рассчитано на основании данных по статистике смертности.³ Случаи рака шейки и рака тела матки не дифференцировались.

лейкемиче-
ских лей-
форм зл.
Таки-
рака, схи-
ников пр-
но значи-
заболеть
просу о
рака не-
истолков
главным
Следует
подход к
кватным
преувели-
Имен
ным бли-
разыска-
у близне-
35 парак
у одного
вании лп-
9 пар д-
половые
сравнении
миниров
только
(табл. 6)
Сходство
Однояйцев
Двуяйцев
пола . . .
Как у
чин нап-

лейкемией, среди второй — только 1. Среди родственников больных лейкемией отмечалось также повышение частоты других форм злокачественных новообразований.

Таким образом, все исследования, касающиеся разных форм рака, сходятся на том, что у определенных категорий родственников пробандов с этими формами опухолей имеется небольшое, но значимое повышение по сравнению с контролем вероятности заболеть раком той же локализации, что и у пробанда. По вопросу о наличии аналогичного повышения частоты других форм рака нет единодушия. Любая попытка строго генетического истолкования этих данных весьма рискованна, будучи основана главным образом на аналогиях с экспериментальными данными. Следует особо подчеркнуть трудности, связанные с выбором подходящего контрольного материала. При пользовании неадекватным контролем значение семейного фактора может быть как преувеличено, так и преуменьшено.

Именно при такой ситуации и может оказаться очень полезным близнецовый метод. Маклин [32] (см. также Горер [16]) разыскала в медицинской литературе сообщения об опухолях у близнецов; она собрала данные о 53 парах однояйцевых и 35 парах двуяйцевых близнецов, в которых опухоли были либо у одного, либо у обоих партнеров. К этим данным она на основании личных сообщений и собственных наблюдений добавила 9 пар двуяйцевых и 8 пар однояйцевых близнецов. Учитывая половые различия в частоте и форме опухолей, приходится при сравнении частоты опухолей в разных группах близнецов элиминировать разнополых двуяйцевых близнецов и сравнивать только однополых двуяйцевых близнецов с однояйцевыми (табл. 69).

Таблица 69

Сходство и различие по частоте опухолей у однояйцевых близнецов и двуяйцевых близнецов одного и того же пола

Близнецы	Число пар	Число пар, в которых оба партнера больны	Конкордантность, %	Число пар, в которых оба партнера поражены одинаковыми опухолями	Конкордантность по характеру опухолей, %	Среднее различие в возрасте заболевания, годы
Однояйцевые	62	38	61,3	36	94,7	1,5
Двуяйцевые одного и того же пола	27	12	44,4	7	58,3	9,5

Как уже указывалось выше (см. гл. XVI, п. 7), одна из причин направленных ошибок в данных, касающихся сходства —

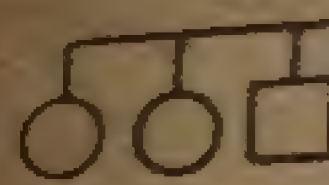
различия у близнецов, заключается в том, что конкордантные близнецы из-за большего интереса к ним чаще описываются в медицинской литературе, чем дискордантные. Этот источник ошибок уменьшается, если данные собираются систематически, т. е. без всякого выбора, одним и тем же лицом или одной и той же группой работников, как, например, в исследованиях Херндона и Дженингса [23], а также Кальмана и Рейснера [29]; если же речь идет о редком заболевании, 1—2 случая которого описаны разными исследователями, как это и бывает при опухолях, то опасность ошибок увеличивается. В сводке Маклин [32] отношение однояйцевых близнецов к однополым двуяйцевым приблизительно равно 2:1, тогда как истинное соотношение в популяции ближе к 1:1. По мнению Маклин, это указывает на неслучайный характер выборки. При этих условиях, хотя и несомненно, что у однояйцевых близнецов сходство больше, чем у двуяйцевых, формулы, приведенные в гл. XVI, п. 6, не могут быть использованы для определения роли наследственности. Другими словами, в этом случае многие преимущества близнецового метода утрачиваются вследствие несоответствующего подбора материала. В заключение рассмотрения табл. 69 укажем, что значение роли наследственности в происхождении опухолей подкрепляется большим сходством однояйцевых близнецов в отношении характера опухолей и возраста, в котором наступило заболевание.

Представляется вполне обоснованным рассматривать полученные данные как доказательство того, что развитие многих опухолей зависит, по крайней мере частично, от наследственных факторов. Однако любая попытка уточнения характера наследования представляется преждевременной. Имеющиеся данные можно истолковать как результат доминантного или рецессивного наследования с низкой пенетрантностью или как результат взаимодействия нескольких генов, опять-таки с низкой пенетрантностью. Вполне возможно, что предрасположение к какому-нибудь определенному виду опухоли наследуется в разных семьях по-разному. Так, раньше наследственным факторам при лейкемии придавалось не очень большое значение. Однако Андерсон [1] сообщил о наличии лейкемии у 5 из 8 детей от здоровых родителей, что вполне совместимо с гипотезой простого рецессивного наследования (фиг. 54).

Мы сами наблюдали лейкемию у двух детей, которые были двоюродными братьями по отцу и троюродными — по матери, что также говорит в пользу рецессивного наследования (фиг. 54, Б). Хотя такие случаи и нечасты, но они все же служат предостережением против скороспелых утверждений в отношении наследственности не только рака вообще, но и отдельных его форм.

При
клетку
клетку,
теории
ции, сог
тате пр
у нас св

А



можно ск
тических
матическ
показавш
вать злок
вать мута
ной гипот

7. Поп
лось в од
проблема
знаки чел
ционным
зывающих
ционный
популяций
Фолс и Н
ного алле
ное новооб
жили в ш
1945 гг. п
Была сде

Природа основных факторов, превращающих нормальную клетку в клетку с необузданной пролиферацией, т. е. в раковую клетку, неизвестна. Время от времени предлагаются различные теории. Ведущей среди всех теорий была теория клеточной мутации, согласно которой клетка превращается в раковую в результате происшедшей в ней мутации. На основании имеющихся у нас сведений о частоте мутаций в половых клетках человека



Фиг. 54. Случаи лейкемии.

А. У пяти сибсов. Б. У двух двоюродных братьев.

можно сказать, что в том случае, если частота мутаций в соматических клетках примерно такая же, как в половых, многие соматические клетки содержат мутантные гены. Недавние находки, показавшие, что многие химические факторы, способные вызывать злокачественные опухоли у животных, могут также вызывать мутации, являются косвенным доводом в пользу мутационной гипотезы происхождения рака [9, 39].

7. Популяционная генетика и эпидемиология. Как указывалось в одной из предыдущих глав, генетик, занимающийся проблемами популяций, рассматривает наследственные признаки человека в плане динамического баланса между мутационным процессом и отбором. Но при анализе факторов, оказывающих влияние на мутационный процесс и на отбор, популяционный генетик должен оперировать теми характеристиками популяций, которыми занимаются эпидемиологи. Например, Фолс и Нил [12] при исследовании частоты мутаций нормального аллеля к доминантному гену, вызывающему злокачественное новообразование глаза у детей — ретинобластому, — обнаружили в штате Мичиган 49 семейств, в которых между 1936 и 1945 гг. предположительно возникла мутация указанного гена. Была сделана попытка применить эпидемиологический подход

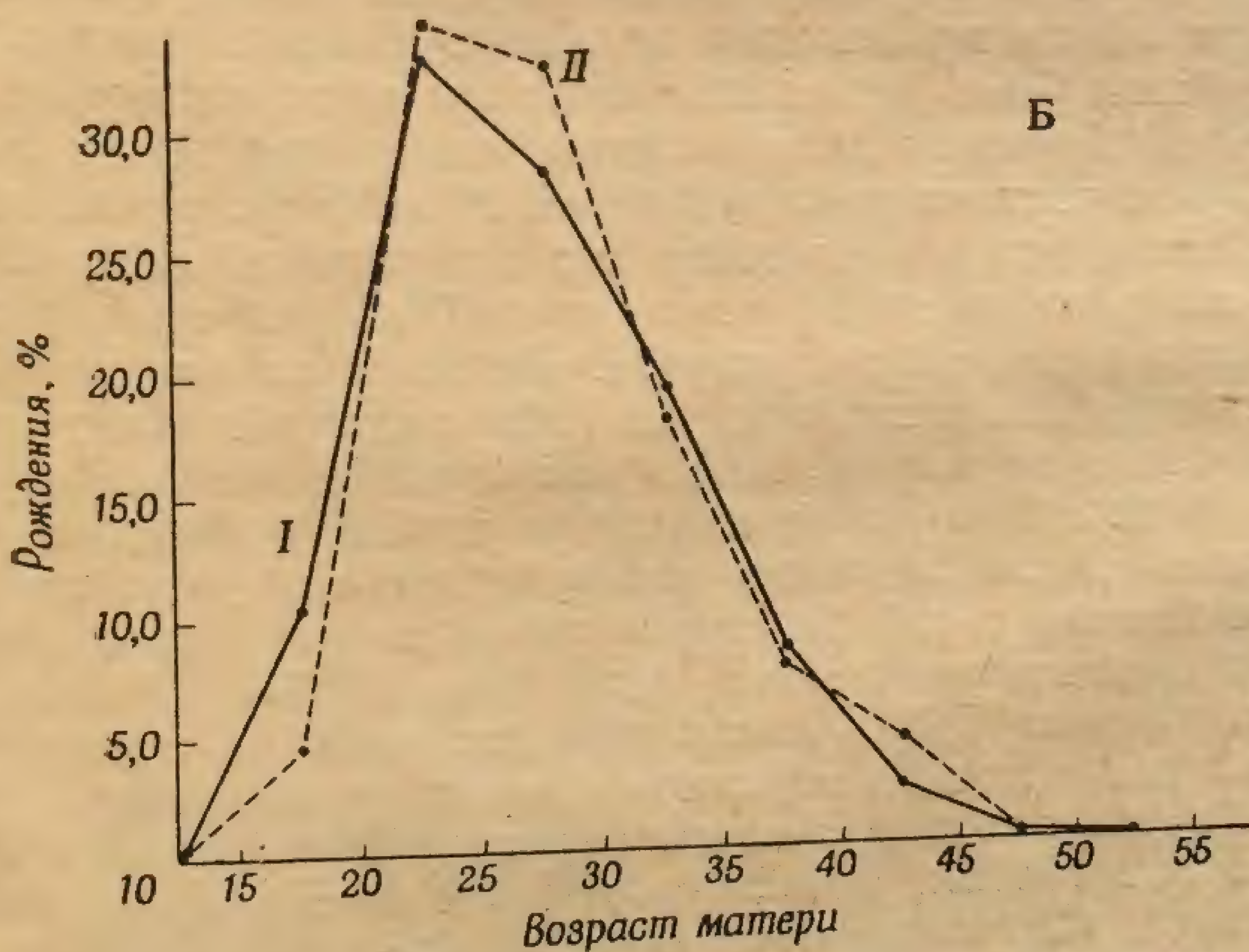
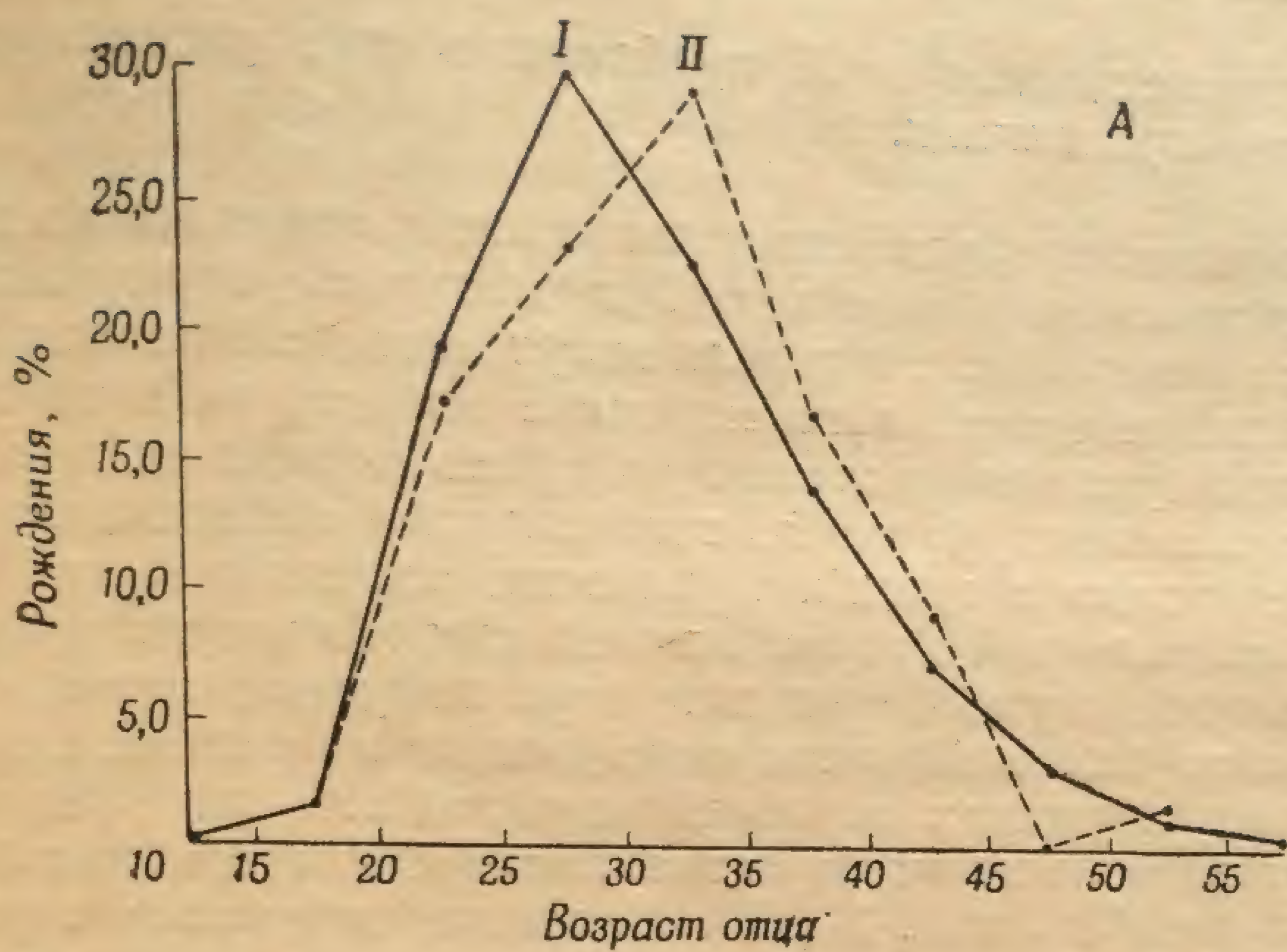
к анализу причины появления именно этой мутации среди указанных 49 семейств. На фиг. 55 представлено распределение семейств, в которых с 1936 по 1945 г. родился ребенок с мутантным геном ретинобластомы, на карте штата Мичиган. Эту карту сравнивали с картой распределения населения в штате Мичиган, причем никакой явной тенденции к преимущественному возникновению мутации среди городского или сельского



Фиг. 55. Распространение в штате Мичиган детей, которые с 1936 по 1945 гг. получили от одного из своих родителей вновь возникшие мутантные гены ретинобластомы [12].

Цифра 11 в кружке указывает число случаев, наблюдавшихся в Детройте.

населения обнаружено не было. На фиг. 56 сравниваются возрасты родителей детей со спорадической ретинобластомой с возрастными родителей всех детей, родившихся в этом штате за то же время. Различий не обнаружено. Никакой зависимости возникновения мутации от времени года или года рождения также не обнаружено. В тех случаях, когда можно было предполагать возникновение мутации у одного из родителей больных детей, у этих родителей не было отмечено никаких особых физических признаков. Короче говоря, ни один из известных эпидемиологических подходов, применимых к данной проблеме, не дал ответа на вопрос о том, почему возникли мутации и почему именно в тех случаях, где они наблюдались. Крайне желательны даль-



Фиг. 56. Распределение по возрасту родителей к моменту зачатия детей со спорадическими случаями ретинобластомы и всех остальных детей в штате Мичиган с 1936 по 1945 гг. [12].

А. I — отцы всех детей; II — отцы детей с ретинобластомой. Б. I — матери всех детей; II — матери детей с ретинобластомой.

нейшие исследования этой проблемы в уже рассмотренных и в других направлениях.

8. Возможные трудности и осложнения при решении проблем эпидемиологической генетики. Мы пытались на сравнительно простых примерах показать, как могут быть использованы современным эпидемиологом генетические концепции. В заключение этой главы будет рассмотрен пример возможных сложностей во взаимоотношениях фактора, вызывающего заболевание, с наследственностью и средой. В качестве такого примера мы избрали рак молочной железы мышей, которому посвящено много исследований. Путем селекции были получены линии мышей, значительно различающиеся между собой по частоте спонтанно возникающих раковых опухолей молочной железы. Среди низкоракowych линий широко известна линия C_{57} , среди высокоракowych — линия C_3H и A . В 1933 г., вскоре после получения этих линий, было отмечено, что результаты скрещивания между высоко- и низкоракowymi линиями в значительной мере зависят от того, к какой из линий относится самка. Если самка происходит из высокораковой линии, то среди потомков такого скрещивания рак молочной железы встречается гораздо чаще, чем в том случае, когда самки происходят из низкораковой линии. Однако в дальнейшем было показано, что если новорожденных мышат высокораковой линии вскармливали не их матери, а самки из линии C_{57} , то частота рака молочной железы значительно уменьшалась, оставаясь все же выше частоты в самой линии C_{57} . Оказалось, что обнаруженный таким способом фактор молока обладает многими свойствами вируса. На этой стадии изучения вопроса стало очевидным, что частота развития рака молочной железы у мышей определяется взаимодействием предрасполагающих к нему факторов и вирусоподобного фактора молока. Следующей ступенью было обнаружение того, что сохранение фактора молока в той или иной линии зависит от наследственной конституции линии. Так, если самок, полученных от скрещивания самок C_3H (высокораковая линия) с самцами C_{57} (низкораковая линия), обратно скрестить с самцами C_3H и C_{57} , то в их потомстве выявляются определенные генетические различия в способности к передаче и размножению фактора молока. Таким образом, можно сказать, что имеется определенная генетическая обусловленность предрасположения к фактору молока. Дополнительным осложнением всей проблемы фактора молока послужило то обстоятельство, что в линии A рак молочной железы развивается, как правило, только у рожавших самок, тогда как в линии C_3H он с одинаковой частотой встречается у рожавших и у девственных самок. При анализе этого факта было выявлено, что в его основе лежат гормональные

различия наследств что разв имодейст нетическ баланса, зависят шийся эт рах и в л nera [6]. подходы использо и лейком ясны.

Разре в первую ложеннос лений и с такая сит

1. Anderson
2. Aycok (1941)
3. Aycok myeli
4. Aycok V
5. Aycok gion i
6. Bittner (1950)
7. Brøbeck riae h gaard
8. Degkwit heiten
9. Demerec redita
10. Demerec on E.
11. Draper C medic
12. Falls H. (1951)

различия между линиями, которые в свою очередь обусловлены наследственными факторами. В конце концов было установлено, что развитие рака молочной железы у мышей зависит от взаимодействия по крайней мере следующих трех факторов: 1) генетической конституции; 2) фактора молока и 3) гормонального баланса, причем два последних фактора в значительной мере зависят от генетической конституции. Читатель, интересующийся этим вопросом, найдет соответствующие данные в обзорах и в литературных ссылках в работах Хестона [24—26] и Битнера [6]. Не исключена возможность, что эпидемиологические подходы к мышинной лейкемии не менее сложны [20, 21]. Пути использования данных, полученных для рака молочной железы и лейкемии у мышей, в применении к человеку пока еще не ясны.

Разрешение проблемы фактора молока у мышей обязано в первую очередь наличию у них линий с различной предрасположенностью к раку молочной железы, быстротой смены поколений и совместным усилиям многих исследователей. У человека такая ситуация исключена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson R. C., Familial leukemia, Am. J. Dis. Child., 81, 313—322 (1951).
2. Aycock W. L., Familial susceptibility to leprosy, Am. J. M. Sc., 201, 450—466 (1941).
3. Aycock W. L., Constitutional types and susceptibility to paralysis in poliomyelitis, *ibid.*, 202, 456—468 (1941).
4. Aycock W. L., Familial aggregation in poliomyelitis, *ibid.*, 203, 452—465 (1942).
5. Aycock W. L., McKinley E. B., The roles of familial susceptibility and contagion in the epidemiology of leprosy, Internat. J. Leprosy, 6, 169—184 (1938).
6. Bittner J. J., Genetic aspect of cancer research, Am. J. Med., 8, 218—228 (1950).
7. Brøbeck O., Heredity in cancer uteri. («Opera ex domo biologiae hereditariae humanae Universitatis Hafniensis», Vol. 21), Copenhagen, E. Munksgaard, 1949.
8. Degkwitz R., Kirchmair H., Vererbung und Disposition bei Infektionskrankheiten, Handb. der Erbbiol. des Mensch., 4, 1042—1078 (1940).
9. Demerec M., Chemical mutagens, Proc. Eighth Internat. Cong. Genetics, Hereditas suppl., pp. 201—209 (1949).
10. Demerec M., Bertani G., Flint J., A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*, Am. Naturalist, 85, 119—136 (1951).
11. Draper G., Dupertuis C. W., Caughey J. L., Human constitution in clinical medicine, New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1944.
12. Falls H. F., Neel J. V., Genetics of retinoblastoma, Arch. Ophth., 46, 367—389 (1951).

13. Fraser F. C., Fainstat T. D., Production of congenital defects in offspring of pregnant mice treated with cortisone: progress report, *Pediatrics*, 8, 527—533 (1951).
14. Goldschmidt R. B., Additional data on phenocopies and genic action, *J. Exper. Zool.*, 100, 193—201 (1945).
15. Goldschmidt R. B., Phenocopies, *Scient. Am.*, 181, 46—49 (1949).
16. Gorer P. A., The genetic interpretation of studies on cancer in twins, *Ann. Eugenics*, 8, 219—232 (1938).
17. Gowen J. W., Inheritance of immunity in animals, *Ann. Rev. Microbiol.*, 2, 215—254 (1948).
18. Gowen J. W., Significance of genetics to the typhoid disease syndromes in the mouse and fowl, *Scientia*, 85, 145—150 (1950).
19. Gowen J. W., Humoral and cellular elements in natural and acquired resistance to typhoid, *Am. J. Human Genetics*, 4, 285—302 (1953).
20. Gross L., Mouse leukemia, *Ann. New York Acad. Sc.*, 54, 1184—1196 (1952).
21. Gross L., Biological properties of the mouse leukemia agent, *Cancer*, 6, 153—158 (1953).
22. Harrington W. J., Minnich V., Hollingsworth J. W., Moore C. V., Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura, *J. Lab. & Clin. Med.*, 38, 1—10 (1951).
23. Herndon C. N., Jennings R. G., A twin-family study of susceptibility to poliomyelitis, *Am. J. Human Genetics*, 3, 17—46 (1951).
24. Heston W. E., Path of gene action in mammary-tumor development in mice, *J. Nat. Cancer Inst.*, 7, 79—86 (1946).
25. Heston W. E., Role of genes and their relationship to extrachromosomal factors in the development of mammary gland tumors in mice, *Brit. J. Cancer*, 2, 87—90 (1948).
26. Heston W. E., The bearing of mouse genetics on our understanding of human cancer, *Am. J. Human Genetics*, 4, 314—331 (1953).
27. Ingalls T. H., Curley F. J., Prindle R. A., Anoxia as cause of fetal death and congenital defect in mouse, *Am. J. Dis. Child.*, 80, 34—45 (1950).
28. Jacobsen O., Heredity in breast cancer («Opera ex domo biologiae hereditariae humanae Universitatis Hafniensis», Vol. 11.) Copenhagen, E. Munksgaard, 1947.
29. Kallmann F. J., Reisner D., Twin studies on genetic variations in resistance to tuberculosis, *J. Hered.*, 34, 269—276, 293—301 (1943).
30. Lurie M. B., On the mechanism of genetic resistance to tuberculosis and its mode of inheritance, *Am. J. Human Genetics*, 4, 302—314 (1953).
31. Lurie M. B., Abramson S., Heppleston A. G., On the response of genetically resistant and susceptible rabbits to quantitative inhalation of human type tubercle bacilli and the nature of the resistance to tuberculosis, *J. Exper. Med.*, 95, 119—134 (1952).
32. Macklin M. T., An analysis of tumors in monozygous and dizygous twins, *J. Hered.*, 31, 277—290 (1940).
33. Meyer S. N., Jensen C. M., Significance of familial factors in the development of tuberculin allergy, *Am. J. Human Genetics*, 3, 325—331 (1951).

34. Murphy
Pres
35. Penros
man
36. Reed S
nal
tion
(193)
37. Robson
purp
38. Sprague
trans
J. A. I
39. Tatum E
sis, A
40. Videbael
ex do
13.) C
41. Webster
42. Weir J.
Infect.
43. Weir J.
infecti

34. Murphy D. P., Heredity in uterine cancer, Cambridge, Harvard University Press, 1952.
35. Penrose L. S., MacKenzie H. J., Karn M. N., A genetical study of human mammary cancer, *Ann. Eugenics*, **14**, 234—266 (1948).
36. Reed S. C., Harelip in the house mouse. I. Effects of the external and internal environments. II. Mendelian units concerned with harelip and application of the data to the human harelip problem, *Genetics*, **21**, 339—374 (1936).
37. Robson H. N., Walker C. H. M., Congenital and neonatal thrombocytopenic purpura, *Arch. Dis. Child.*, **26**, 175—183 (1951).
38. Sprague C. C., Harrington W. J., Lange R. D., Shapleigh J. D., Platelet transfusions and the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura, *J. A. M. A.*, **150**, 1193—1198 (1952).
39. Tatum E. L., Chemically induced mutations and their bearing on carcinogenesis, *Ann. New York Acad. Sc.*, **49**, 87—97 (1947).
40. Videbaek A., Heredity in human leukemia and its relation to cancer. («Opera ex domo biologiae hereditariae humanae Universitatis Hafniensis», Vol. 13.) Copenhagen, E. Munksgaard, 1947.
41. Webster L. T., Experimental epidemiology, *Harvey Lect.*, **27**, 154—178 (1932).
42. Weir J. A., Blood pH as a factor in genetic resistance to mouse typhoid, *J. Infect. Dis.*, **84**, 252—274 (1949).
43. Weir J. A., Cooper R. H., Clark R. D., The nature of genetic resistance to infection in mice, *Science*, **117**, 328—330 (1953).

ГЛАВА XVIII

Применение генетических данных для консультаций по вопросам наследственности

Изложенные в предыдущих главах основы генетики человека могут найти применение главным образом в следующих трех областях: 1) генетические советы; 2) судебно-медицинская генетика; 3) евгеника. В этой главе рассматривается первая область применения генетических данных к человеку на ряде примеров, показывающих, как знание основ генетики позволяет ответить на вопросы, возникающие в медицинской практике, в общественной деятельности, при даче консультаций по вопросам брака, усыновления и т. п. Генетические советы не ограничиваются перечисленными вопросами; просто мы упомянули наиболее частые ситуации. Рассматриваемые ниже случаи не придуманы нами, а взяты из практики генетической клиники Мичиганского университета.

1. Существо советов по вопросам наследственности. В этом параграфе будет сделана попытка дать возможность студенту «почувствовать» современные возможности использования генетики в клинике. Прежде всего необходимо решительно заявить, что не существует готовых стандартных рецептов по применению генетических данных к человеку. Каждая проблема и каждая исследуемая семья — это самостоятельная единица. Из каждого правила «обычного» наследования того или иного признака существуют исключения. Подобно тому как в практике медицины очень редко встречаются или даже вовсе отсутствуют описываемые в учебнике случаи, так и в практике генетических консультаций не часто приходится встречаться с родословными, украшающими генетическую литературу. При даче генетических консультаций надо быть готовым к анализу каждой родословной в соответствии с ее особенностями и, что еще важнее, — понимать ограниченные возможности проводимого анализа.

Многие люди, прибегающие к консультации врача или генетика в связи с какой-нибудь проблемой, связанной с наследственностью, получив ответ, переходят к вопросу о том, следует ли иметь детей. Не желая принимать решения, которое может послужить яблоком раздора в семье, или просто не будучи в со-

стоянии
ищут со
ние меж
делено
ственно
рассмат
ным ин
деторож
дача св
к нам з
Однако,
шения в
нимать
ласти г
пришел
приятны
блемы. З
роны се

Одна
сульта
родных
литерату
формиро
ным бол
сталкива
что след
ным, до
поражае
иногда
решить
ственнос

2. Ра
все выш
рассматр
нейшего
ясных о
брать из
лило бы
стом в
в больш
стых отв
Мы с
в достато
связанны
ванием, и

стоянии самостоятельно решить вопрос, эти люди, естественно, ищут совета. Именно здесь следует провести четкое разграничение между генетической консультацией, которая, как это определено в данной книге, связана только с вопросами наследственного прогноза в особых ситуациях, и евгеникой, которая рассматривается в гл. XX и связана с рекомендациями отдельным индивидуумам или группам индивидуумов в отношении деторождения. В практике генетической консультации наша задача сводится к исчерпывающей информации обратившегося к нам за советом члена семьи по интересующему его вопросу. Однако, за редким исключением, мы *не* пытаемся выносить решения в отношении деторождения; такое решение должна принимать сама семья. Одна из обязанностей консультанта в области генетики заключается в том, чтобы помочь тому, кто пришел за советом, получить истинное представление о благоприятных и неблагоприятных аспектах интересующей его проблемы. Это все требует спокойствия и объективности как со стороны семьи, так и со стороны консультанта.

Одна из существенных задач современной генетической консультации заключается в рассеянии суеверий и всякого рода народных поверий, часть которых проникла даже в медицинскую литературу. Мы неоднократно поражались, насколько дезинформированы люди, обращающиеся в клинику по наследственным болезням. В области врожденных уродств, например, мы сталкивались с диапазоном расхождений от глубокой веры в то, что следующий ребенок должен обязательно быть также больным, до не менее глубокого убеждения, что «молния никогда не поражает дважды». Эта неправильная информация может порождать серьезные психологические проблемы, разрешить которые может врач, разбирающийся в вопросах наследственности.

2. Рассмотрение некоторых случаев из практики. Учитывая все вышесказанное, рассмотрим некоторые специфические для рассматриваемого вопроса проблемы. Как будет видно из дальнейшего изложения, на многие вопросы не удастся дать четких, ясных ответов. Мы могли бы, конечно, для иллюстрации выбрать из наших архивов более простые случаи, но это не позволило бы читателю понять трудности, встающие перед специалистом в области генетической консультации. Дело в том, что в большинстве случаев генетик не в состоянии дать ясных и простых ответов на поставленные ему вопросы.

Мы считаем, что читатель, добравшись до этой главы, уже в достаточной мере эрудирован, чтобы разбираться в вопросах, связанных с простым доминантным или рецессивным наследованием, и такого рода простые проблемы здесь рассматриваться

не будут. Мы, наоборот, попытались привлечь для рассмотрения такие проблемы, которые позволяют получить представление о возможных трудностях и сути генетических консультаций.

I. При каком-нибудь неизлечимом хроническом заболевании, поддающемся, однако, паллиативной терапии, больному часто крайне важно бывает знать, и притом как можно точнее, с какой скоростью будет развиваться болезнь. Больному, сталкивающемуся с необходимостью как-то приспособиться к имеющемуся у него прогрессирующему главному или нервно-мышечному заболеванию, необходимо знать, каким он располагает временем, чтобы соответствующим образом приспособиться к болезни. Аналогичным образом, молодой, генетически не совсем полноценный индивидуум, вступающий в репродуктивный период своей жизни, может много выиграть, если будет более или менее точно знать характер грозящей ему физической (или умственной) неполноценности. Так, больная D; 34 лет, обратилась в клинику по поводу нарастающего ограничения подвижности суставов, сопровождаемого умеренными контрактурами. Впервые она узнала о своем заболевании в юности. Хотя движения ее в результате болезни стали неловкими и неуклюжими, она вела очень активную и полезную жизнь. Оказалось, что той же болезнью были поражены ее родной брат, единоутробный брат и мать. Ее больше всего беспокоили ее два сына. Будут ли они также поражены болезнью и в какой степени это скажется на их физической полноценности.

Были обследованы все пораженные члены этой семьи, в том числе и сыновья больной. Была отмечена значительная вариабельность в проявлении заболевания. Наиболее тяжело пораженной оказалась мать больной, однако в возрасте 58 лет, лишенная возможности производить самые тонкие движения руками и остальными частями тела, она тем не менее была необычайно активна. Характерный признак, обнаруженный у всех пораженных индивидуумов, — широкие большие пальцы на руках. Было очевидно, что у одного из сыновей больной имеются самые ранние признаки болезни, в том числе и широкий большой палец. На основании опыта обследования всей семьи в целом можно было предсказать, что в то время как этот больной сын будет, несомненно, неполноценен в любой профессии, требующей ловкости рук, он, вместе с тем, по всей вероятности, будет физически менее отсталым, чем некоторые больные с ревматоидным артритом.

На примере этой семьи можно также показать, что генетический прогноз возможен даже при отсутствии точного диагноза. В течение некоторого времени мы не могли уточнить диагноз только что описанного заболевания. Лишь спустя год с лишним после обследования семьи удалось установить, что речь шла

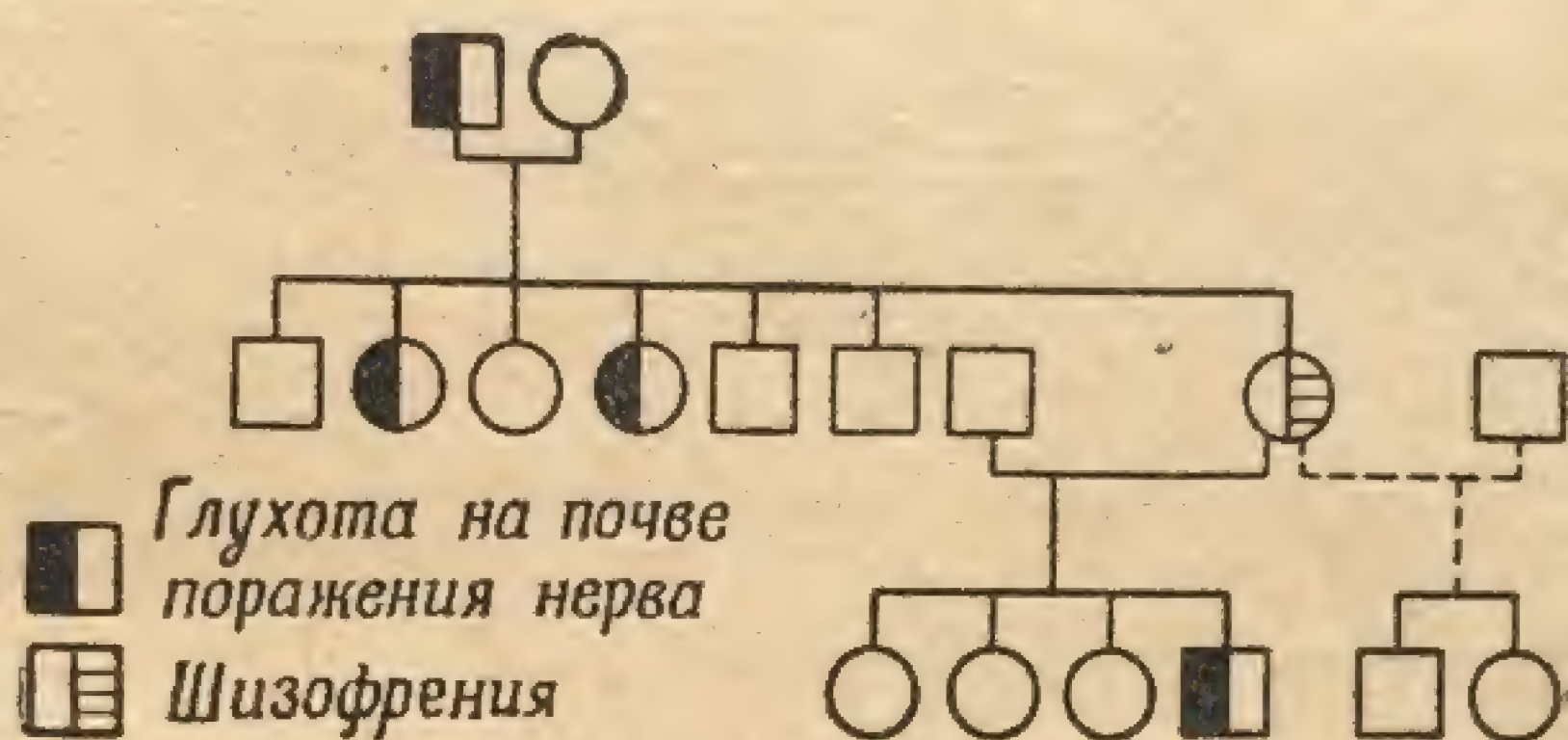
в данно
ткани и
steosis L

II. У
усыновле
мость пр
зрения
S. C. бы
представ
ринской
единоутр
первые 2
вились з
рушения
ческое и
казало, ч
«невроло
часто на
доминант
Если и в
место та
дования,
вероятно,
ков пора
ной пенет
следствен
опекающе
этих двух

Если п
пенетрант
равна $\frac{1}{4}$.
мана [6], е
для любог
равна $\frac{1}{6}$.
в условиях
ных, относ
дителем-ш
жить, что п
френии, о
к уменьшен
что у ребен
по меньшей
быть, даже
Это тот
к однознач
в отношении

в данном случае об очень редком поражении соединительной ткани и суставных сумок, известном под названием — «pleoposteosis Léri».

II. Учреждениям, занимающимся подыскиванием детей для усыновления, становится все более и более очевидной необходимость предварительного исследования семейного «фона» с точки зрения генетического риска. Ограничимся одним примером. S. C. было 6 месяцев, когда была выявлена ее родословная, представленная на фиг. 57. У ее бабушки и двух теток с материнской стороны и у ее единоутробного брата в первые 20 лет жизни развились значительные нарушения слуха. Оториатрическое исследование показало, что это глухота «неврологического типа», часто наследуемая как доминантный признак. Если и в этой семье имеет место такой тип наследования, то мать S. C., вероятно, гетерозиготна по данному гену, хотя никаких признаков поражения слуха у нее не обнаружено, что говорит о неполной пенетрантности гена. Мат. S. C. больна шизофренией. О наследственности со стороны отца известно очень мало. Агентство, опекающее S. C., желало знать вероятность проявления у S. C. этих двух заболеваний, имеющих в семье.



Фиг. 57. Родословная одной семьи (S. C.)
Объяснения в тексте.

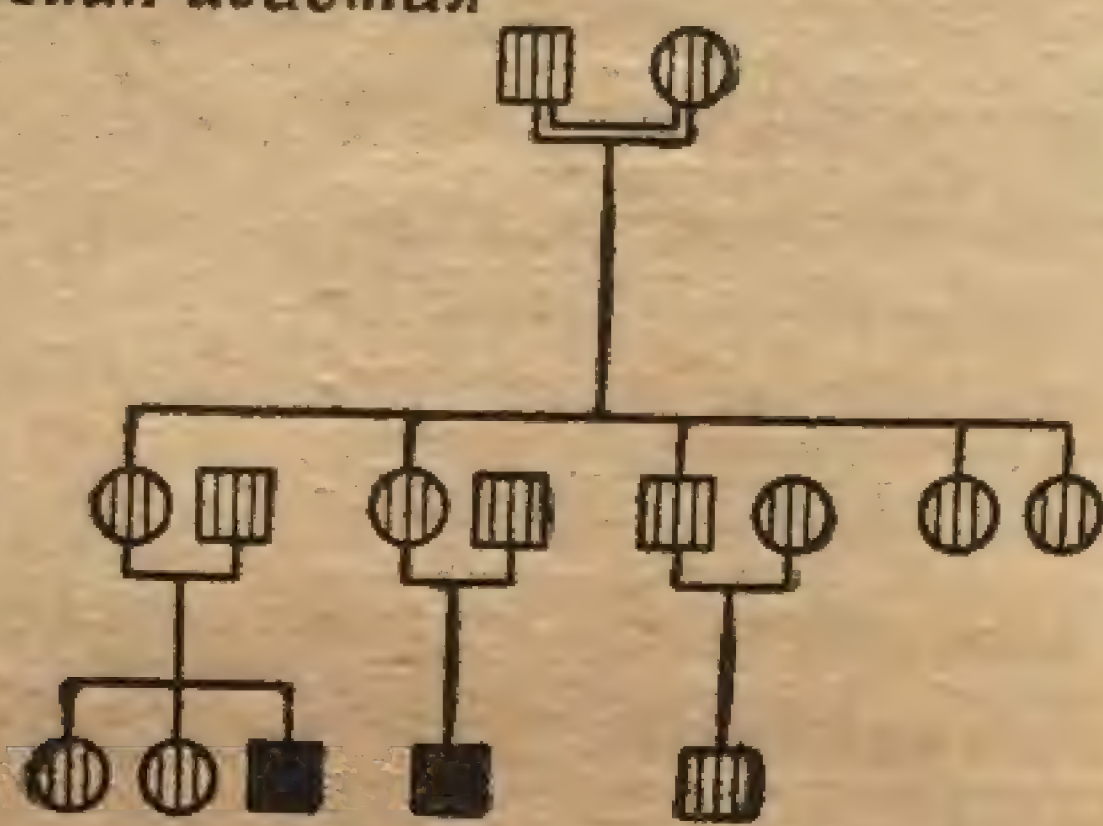
Если глухота — доминантное заболевание с 50-процентной пенетрантностью, то вероятность для S. C. заболеть глухотой равна $\frac{1}{4}$. Что касается шизофрении, то, согласно данным Кальмана [6], если один из родителей шизофреник, то вероятность для любого ребенка в данном браке заболеть шизофренией равна $\frac{1}{6}$. Однако эта вероятность относится к детям, выросшим в условиях известного контакта с пораженным родителем. Данных, относящихся к детям, разлученным в раннем детстве с родителем-шизофреником, не имеется. Однако можно предположить, что в той мере, в какой среда участвует в развитии шизофрении, отделение детей от больных родителей приведет к уменьшению вероятности заболевания детей. Вероятность того, что у ребенка не будет ни одной из указанных болезней, равна по меньшей мере $\frac{3}{4} \cdot \frac{5}{6} = \frac{15}{24}$, или 62 шанса из 100, а может быть, даже больше.

Это тот тип задач, при которых два генетика вряд ли придут к однозначному решению. С другой стороны, нет сомнений, что в отношении порядка величин больших расхождений не будет.

При прочих равных условиях у S. C. с генетической точки зрения шансов заболеть меньше, чем у обычного ребенка.

III. Следующий пример иллюстрирует некоторые тонкости рецессивного наследования. Доктор В. указал, что он был третьим по счету ребенком в семье из 5 детей. Каждая из его старших сестер имела по одному ребенку с детской амавротической идиотией — тяжелой болезнью центральной нервной системы, которая заканчивается смертью в раннем возрасте. Две

- Инфантильная амавротическая идиотия
 ⊗ Обследован; здоров



Фиг. 58. Случаи амавротической идиотии.

Объяснения в тексте.

младшие сестры не были замужем. У больного — мальчик-младенец. Родословная семьи приведена на фиг. 58. Пробанд поставил перед нами следующие четыре вопроса: 1) какова вероятность того, что дети от последующих родов у сестер также заболеют амавротической идиотией; 2) какова вероятность того, что его сын или будущие потомки заболеют той же болезнью; 3) какой совет он может дать своим двум незамужним сестрам, учитывая вероятность появления амавротической идиотии у их будущих детей; 4) если предположить, что болезнь случайно не проявилась у его сына, то какова вероятность проявления ее у детей сына.

Детская амавротическая идиотия наследуется как рецессивный признак, по-видимому, с полной пенетрантностью. Проявление заболевания у пораженных детей в обследованной семье соответствует этой гипотезе, хотя не совсем обычно, чтобы две сестры — носительницы генов вышли замуж за двух мужчин-носителей. Вероятность того, что любой из последующих детей каждой из старших сестер будет также страдать той же болезнью, равна $\frac{1}{4}$. Вероятность того, что собственный сын пробанда или любой из его последующих потомков будут также поражены этой болезнью, рассчитывается как произведение следующих вероятностей: вероятности того, что пробанд является носителем, вероятности того, что его жена является носительницей, и вероятности того, что у них родится больной ребенок.

Первая вероятность равна примерно $\frac{1}{2}$, хотя возможно и $\frac{2}{3}$, если оба родителя пробанда, являющиеся родственниками, были носителями гена. Вторая вероятность колеблется от $\frac{1}{50}$ до $\frac{1}{100}$, что равно корню квадратному из частоты амавротической идиотии среди еврейского населения. Третья вероятность равна $\frac{1}{4}$. Общая вероятность колеблется между $\frac{1}{400}$ и $\frac{1}{800}$. Такова же и вероятность заболевания любого будущего ребенка незамужних сестер. Наконец, вероятность того, что сын пробанда является носителем, равна $\frac{1}{4}$, а вероятность того, что потомки последнего будут поражены, колеблется от $\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{50} \cdot \frac{1}{4}$ до $\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{100} \cdot \frac{1}{4}$, т. е. от $\frac{1}{800}$ до $\frac{1}{1600}$.

IV. У невесты X. первый эпилептический припадок наблюдался в трехлетнем возрасте. Этот и последующие припадки успешно приостанавливались при помощи антисудорожной терапии. Оба хотели иметь детей, но X. был озабочен угрозой появления у них эпилепсии. У невесты эпилепсия, по-видимому, идиопатического характера, так как в семье других случаев эпилепсии не отмечено. Несмотря на большое число работ, посвященных генетике эпилепсии, вопрос этот остается по-прежнему неясным. Однако можно считать несомненно установленным, что в то время как частота эпилепсии в населении в целом составляет примерно 0,5%, ее частота среди родителей, братьев и детей эпилептиков равна приблизительно 3% [7]. Имеются наблюдения, что чем раньше проявляется заболевание, тем больше шансов на его передачу детям. В рассматриваемом случае, где болезнь началась в 3 года, можно было считать, что вероятность заболевания будущего ребенка равна примерно 4%, если принимать во внимание только семейные данные невесты. У самого X. в семье случаев эпилепсии также не отмечалось. В этих случаях часто рекомендуется электроэнцефалографическое обследование внешние здорового партнера, вступающего в брак с эпилептиком. Учитывая, однако, что в электроэнцефалограммах индивидуумов из общей популяции нередко встречаются аномалии, точно интерпретировать ненормальную электроэнцефалограмму, если бы таковая и была обнаружена у X., было бы затруднительно, и поэтому такого рода исследование в этом случае проведено не было. Окончательное заключение сводилось к тому, что вероятность рождения в этой семье ребенка, больного эпилепсией, равна $\frac{1}{25}$.

V. Первый ребенок M., родившийся, когда ей было 25 лет, был здоров. Второй, рожденный ею в 26 лет, страдал болезнью Дауна (болезнь, характеризующаяся умственной отсталостью и чрезмерной подвижностью суставов). Это был единственный случай в семье. У M. было большое желание иметь много детей, но это желание было сильно поколеблено болезнью второго сына. Она обратилась к нам за советом в отношении вероятности

повторных случаев заболевания. Этиология болезни Дауна неизвестна. Однако из данных Беека и Рида [3] по этой болезни вытекает, что вероятность повторного рождения в семье больного ребенка равна $1/25$. Имеется поразительная корреляция между рождением детей с болезнью Дауна и возрастом матери. У матерей старше 40 лет дети, страдающие болезнью Дауна, рождаются в 20 раз чаще, чем у матерей моложе 30 лет. Относительная молодость М. — благоприятный фактор, и ей был дан совет родить еще одного ребенка в течение ближайших нескольких лет, поскольку вероятность повторного рождения больного ребенка колебалась от $1/50$ до $1/100$. Заслуживает упоминания, что педиатр, с которым родители советовались, порекомендовал «отдых» от родов на 3—4 года. Нет данных, которые бы говорили за то, что «истощение репродуктивной способности» матери связано с врожденными аномалиями. Поскольку, однако, возраст матери сказывается на частоте болезни Дауна, «отдых», во всяком случае, противопоказан.

VI. Первый ребенок супругов М. страдает тяжелым уродством рук и ног, характеризуемым двусторонней аплазией средних предплюсневых костей ног и двусторонней гипоплазией некоторых пальцев и отсутствием других. В семейном анамнезе полностью отсутствуют указания на аналогичные или какие-либо другие врожденные дефекты. Родители не находились в родстве. Какова вероятность повторного рождения ребенка с описанным уродством? Следует рассмотреть три возможных этиологических момента: 1) дефект обусловлен случайными пороками развития, которые вряд ли повторятся; 2) дефект обусловлен доминантной мутацией; 3) дефект представляет собой проявление редкого рецессивного гена в гомозиготном состоянии.

Первое предположение маловероятно, имея в виду поражение всех четырех конечностей. Однако у нас нет никаких оснований для того, чтобы сделать выбор из остальных двух возможностей — ничтожной вероятности повторного рождения ребенка с уродством в случае справедливости второго предположения и вероятности $1/4$ — в случае справедливости третьего.

Следует попутно упомянуть о возрастающем признании роли мутаций в этиологии изолированных случаев различных заболеваний. В отношении многих болезней, которые обычно наследуются как доминантные, несомненно, что случаи заболевания, являющиеся изолированными, не сегодня-завтра становятся исходным пунктом родословных семейных заболеваний. Решение вопроса о происхождении в каждом отдельном случае в значительной мере зависит от того, с каким заболеванием мы имеем дело. Если речь идет о заболеваниях с более или менее регулярным доминантным наследованием (например, нарушенный остеогенез, аниридия, нейрофиброматоз, синдром Марфана,

ахондроплазия
жить веселее
лезни. Однако
в редких случаях
при этих болезнях
значение.
леванья и
какого рода

При ге-
иметь дело
жденных у
гия больш
зано, что в
случайно,
к скоплени
тельных ро
родивших
чески пред
определенн
влена свод
относитель
данные, пре
не могут
в каждом
результат у
ков развит
трантности
ребенка с
весьма знач

Вероятность
в семьях, где

Аненцефалия
Spina bifida
Гидроцефалия
Заячья губа
Волчья пасть
Стеноз пилорического
Косолапость
Врожденный вывих

ахондроплазия и др.), то изолированность случая может служить веским доводом в пользу мутагенного происхождения болезни. Однако имеются и другие заболевания, которые только в редких случаях наследуются как доминантные признаки, и при этих болезнях изолированность случая имеет совсем другое значение. Так или иначе, без детального знания природы заболевания и характера его наследования нельзя принимать никакого решения.

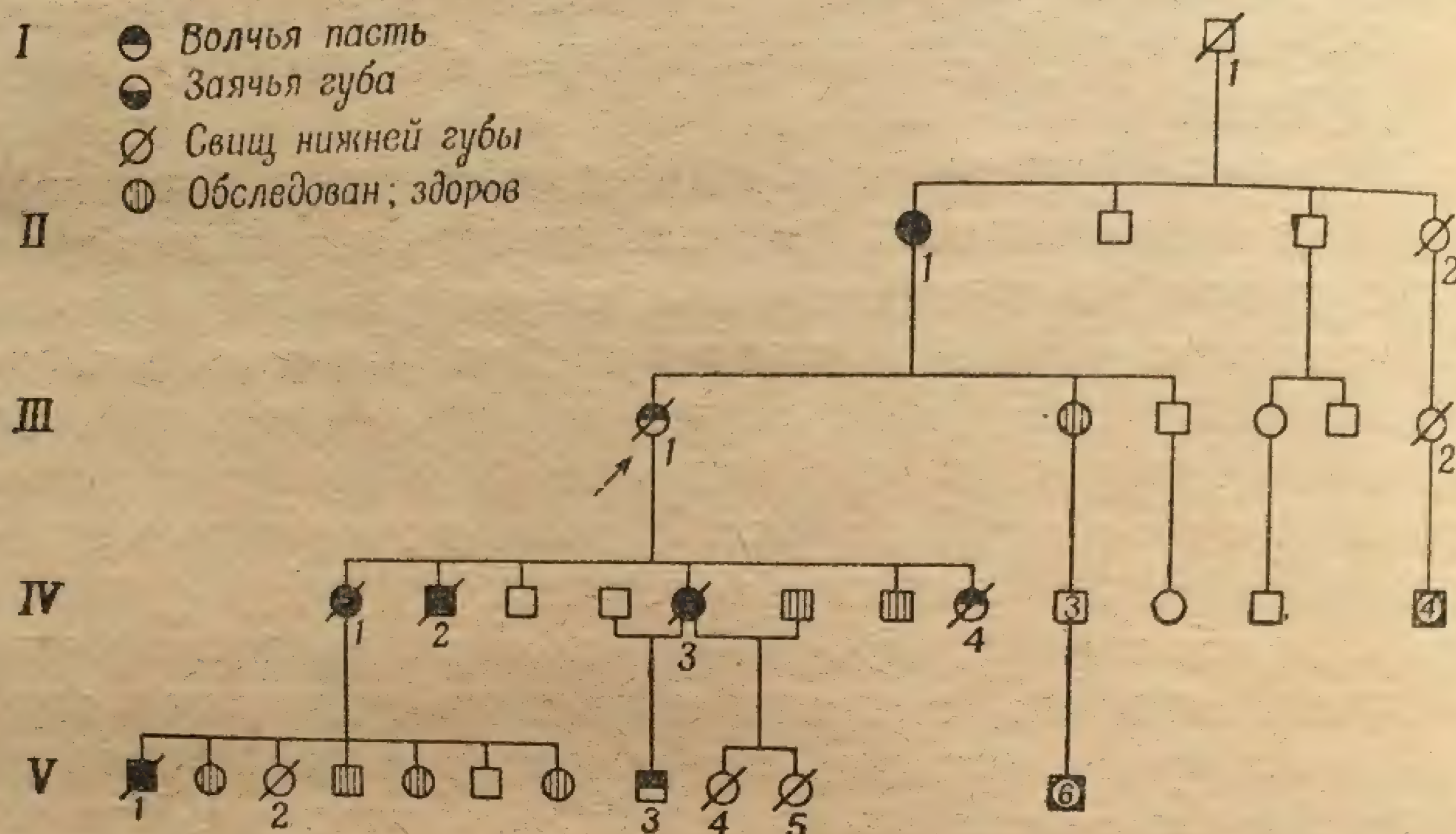
При генетических консультациях чаще всего приходится иметь дело с врожденными уродствами. Некоторые из этих врожденных уродств имеют простую генетическую основу, а этиология большинства обычных уродств неясна. Однако было показано, что врожденные уродства не распределяются в населении случайно, а обнаруживают статистически значимую тенденцию к скоплению в отдельных семьях. Изучение анамнеза последовательных родов (с точки зрения врожденных уродств) у женщин, родивших детей с врожденными уродствами, позволяет эмпирически предсказать вероятность появления повторных случаев определенных форм врожденных уродств. В табл. 70 представлена сводка эмпирических вероятностей повторного появления относительно часто встречающихся врожденных уродств. Эти данные, представляя собой весьма полезные обобщения, никогда не могут заменить тщательного посемейного исследования в каждом конкретном случае. Приведенные в таблице цифры — результат усреднения многих действующих факторов: от пороков развития до доминантного наследования с неполной пенетрантностью. В одних условиях шансы на повторное рождение ребенка с врожденным уродством равны нулю, в других — весьма значительны.

Таблица 70

Вероятность повторного появления врожденных уродств у детей в семьях, где уже есть ребенок с аналогичным уродством [2, 5, 8, 10]

Тип уродства	Частота, ‰		
	среди населения вообще	оба родителя здоровы	один из родителей поражен
Аненцефалия	0,2	2,1	—
Spina bifida	0,3	3,9	—
Гидроцефалия	0,2	1,6	—
Заячья губа с волчьей пастью или без нее	0,1	4,0	14,0
Волчья пасть (без заячьей губы)	0,04	1,8	17,0
Стеноз пилорического клапана	0,3	4,0	—
Косолапость	0,1	5,0	10,0
Врожденный вывих бедра	0,1	5,0	10—15

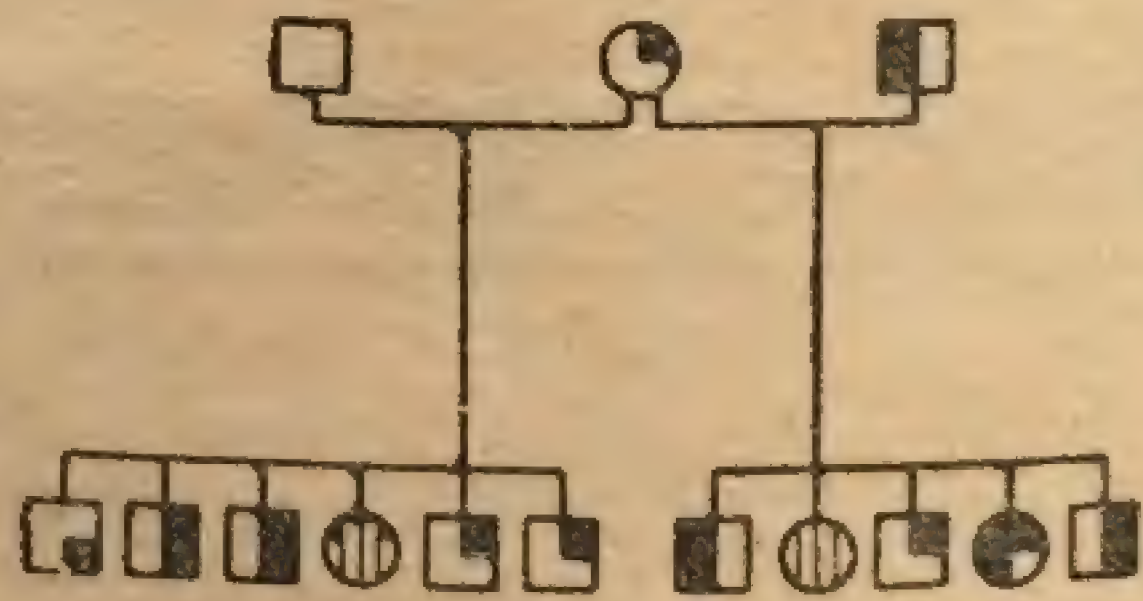
Следующие два примера хорошо иллюстрируют высказанное положение. Эмпирические цифры, приведенные в табл. 70, показывают, что если в браке, где один из родителей имеет заячью губу, рождается ребенок с заячьей губой, вероятность повторного рождения ребенка с такой аномалией равна примерно $1/7$.



Фиг. 59. Родословная семьи, в которой наблюдались случаи заячьей губы и волчьей пасти, осложненные свищами нижней губы.

Однако имеется такой тип заячьей губы, который непостоянно связан с волчьей пастью, с врожденными свищами нижней губы и с отсутствием зубов и обусловлен доминантным геном с неполным проявлением. Родословная такой семьи представлена на

- Нейрофиброматоз
- Заячья губа и волчья пасть
- ⊗ Атрезия заднего прохода
- ⊖ Обследован; здоров



Фиг. 60. Родословная семьи, в которой наблюдались случаи заячьей губы, волчьей пасти, атрезии заднего прохода и нейрофиброматоза.

фиг. 59. Иногда, однако, просто заячья губа и волчья пасть, не связанные с аномалиями зубов (иными, чем те, которые характерны для волчьей пасти) или с врожденными свищами нижней губы, бывают обусловлены одним доминантным геном с высокой пенетрантностью. Соответствующая родословная приведена на фиг. 60. Хотя и те и другие случаи встречаются редко, однако

они ясно
ных в э
VII.

известна
других
заны ро
как про
на то, ч
точные с
нах сем
аномали
Это иск
доминан
ние. Воз
объяснен
ному из
стадии р
родитель
место до
ция, что
жению о
гонады, и
тическая

завшаяся
ределенно
Если это
ность по
ния ребен
малеей
 $1/2$, но н
но — сказ

Второй
сивном н
бенка с
можно ск
же анома
шают $1/4$.

VIII. С
различны
встречают
населения
даются в
Следующи

Предп
аномалия

24 Зак. 32

они ясно демонстрируют широкий диапазон ситуаций, включенных в эмпирические цифры.

VII. У двух ребят В. обнаружена деформация конечности, известная под названием «рачья клешня» (фиг. 61). В семье других аналогичных случаев не встречалось. Родители не связаны родственными узами. Обычно рачья клешня наследуется как простой доминантный признак. В этом же случае, несмотря на то, что были собраны точные сведения о 50 членах семьи, ни у кого из них аномалия не отмечается. Это исключает простое доминантное наследование. Возможны два других объяснения. Согласно одному из них, на ранней стадии развития одной из родительских гонад имела место доминантная мутация, что привело к поражению одного из секторов гонады, или просто соматическая¹ мутация, сказавшаяся на развитии определенного участка тела. Если это так, то вероятность повторного появления ребенка с такой аномалией несколько выше $\frac{1}{2}$, но насколько именно — сказать трудно.



Фиг. 61. Деформация «рачья клешня».

Вторым объяснением может служить предположение о рецессивном наследовании с вероятностью повторного рождения ребенка с аномалией, равной $\frac{1}{4}$. Во всяком случае, родителям можно сказать, что шансы на рождение другого ребенка с такой же аномалией вполне поддаются оценке и, вероятно, не превышают $\frac{1}{4}$.

VIII. Семьи, где приходится решать не одну, а две и больше различных генетических проблем, довольно редки; однако они встречаются среди обращающихся за советом чаще, чем среди населения в целом, так как их члены, естественно, больше нуждаются в совете, чем члены семей с одной такой проблемой. Следующий пример покажет, с какими трудностями приходится

¹ Предположение о соматической мутации маловероятно, если учесть, что аномалия имеет место у двух детей. — Прим. перев.

при этом встречаться. Оба ребенка R умерли в раннем возрасте; первый — с врожденным пороком сердца (ненормальный обратный венозный ток к сердцу, венозная кровь из большого и из малого круга вливается в правое предсердие, незаращение бо-таллова протока, незаращение овального отверстия), второй — с кистозным фиброзом поджелудочной железы. Кроме того, мать их оказалась Rh-отрицательной, а отец Rh-положительным. У матери в последние месяцы беременности был обнаружен довольно высокий титр Rh-антител. Однако у новорожденного никаких признаков эритроblastоза обнаружено не было.

Мы не располагаем пока никакими данными, которые позволяли бы нам судить о вероятности повторного рождения ребенка с врожденным пороком сердца. Однако на основании цифр, полученных для других врожденных уродств, можно думать, что риск в данном случае несколько больше, примерно 5%. Что касается кистозного фиброза поджелудочной железы, то, насколько можно судить по генетическим данным, он наследуется как рецессивный признак. Вероятность, что у будущего потомка не будет ни одного из этих врожденных дефектов, равна приблизительно $19/20 \cdot 3/4$, т. е. $71/100$. Rh-тесты показали, что наиболее вероятный генотип отца это CDe/cDE , а это означает, что у будущего потомка может оказаться такой генотип по Rh-фактору, который обусловит возникновение эритроblastоза, а это заболевание, несмотря на успехи в его лечении, дает все же значительную смертность. Общая вероятность рождения здорового ребенка в этом браке, по-видимому, меньше $1/2$.

3. Общие выводы. Число приведенных выше примеров можно было бы увеличить во много раз. Однако и описанных случаев достаточно, чтобы уяснить себе основные проблемы, встающие перед генетиком-консультантом. Представляя эти примеры, мы стремились ограничить обсуждение частными проблемами, которые, собственно говоря, и побудили того или иного члена семьи обратиться за советом. Однако следует подчеркнуть, что для правильного генетического совета приходится принимать во внимание гораздо больше данных, чем непосредственно связанные с поставленной для разрешения задачей. Разберем гипотетический случай, касающийся простого рецессивного наследования. Рассмотрим две семьи. В одной родители по всем стандартам выше среднего уровня, а единственный их ребенок страдает амавротической идиотией (ср. пример III). В другой семье родители с низкими показателями умственного и физического развития имеют трех детей, из коих амавротическая идиотия только у одного, хотя для обеих семей вероятность того, что последующий потомок будет поражен, равна $1/4$. Однако большинство генетиков согласится с тем, что в смысле дачи советов в отношении

1. Ander (19
2. Bauer der
3. Bök 730-
4. Dice L Am.
5. Fogh-A ex d 1943
6. Kallma 303-
7. Lennox J. A.
8. McKeon tal p
9. Neel J. medic
10. Record system (1949)
11. Reed S. 1949,
12. Stern C. genetic

будущих детей эти две семьи представляют собой совершенно разные проблемы.

Можно, конечно, возразить, что наша попытка разделить сферы генетических консультаций и евгеники приемлема в теории, но не на практике. Консультанту, конечно, трудно удержаться от того, чтобы не повлиять тем или иным путем на поведение больного. Это особенно касается тех случаев, когда приходится иметь дело с обратной стороной медали. Однако трудность разграничения этих двух направлений на практике вряд ли может служить основанием для отрицания необходимости такого разграничения, особенно в свете тех специфических проблем, которыми занимается евгеника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson R. C., Genetics and medical practice, *Journal-Lancet*, 71, 49—52 (1951).
2. Bauer K. H., Bode W., Erbpathologie der Stützgewebe beim Menschen, *Handb. der Erbbiol. des Mensch.*, 3, 105—334, Berlin, Julius Springer (1940).
3. Böök J. A., Reed S. C., Empiric risk figures in Mongolism, *J. A. M. A.*, 143, 730—732 (1950).
4. Dice L. R., Heredity clinics: their value for public service and for research, *Am. J. Human Genetics*, 4, 1—13 (1952).
5. Fogh-Andersen P., Inheritance of harelip and cleft palate, pp. 1—266. («Opera ex domo biologiae hereditaria humanae Universitatis Hafniensis», Vol. 4.) 1943.
6. Kallmann F. J., The genetic theory of schizophrenia, *Am. J. Psychiat.*, 103, 309—322 (1946).
7. Lennox W. G., The heredity of epilepsy as told by relatives and twins, *J. A. M. A.*, 146, 529—536 (1951).
8. McKeown T., MacMahon B., Record R. G., The familial incidence of congenital pyloric stenosis, *Ann. Eugenics*, 16, 260—281 (1951).
9. Neel J. V., Some applications of the principles of genetics to the practice of medicine, *M. Clin. North America*, 35, 519—533 (1951).
10. Record R. G., McKeown T., Congenital malformations of the central nervous system. I, II, and III, *Brit. J. Social. Med.*, 3, 183—219, 4, 26—50, 217—220 (1949—1950).
11. Reed S. C., Counseling in human genetics, *Dight Inst. Bull*, Nos. 6 and 7, 1949, 1951.
12. Stern C., Problems of genetic advisers. См. Stern C., Principles of human genetics, chap. 8, pp. 113—121, San Francisco, W. H. Freeman & Co., 1949.

ГЛАВА XIX

Применение генетических данных в судебной медицине

Наиболее важное применение генетики в судебной медицине — единственное, которое в этой главе рассматривается, — это вопрос об установлении отцовства или материнства. Эти вопросы обычно возникают в одной из следующих трех форм:

1. Может ли мужчина А быть отцом ребенка а?
2. Может ли женщина А' быть матерью ребенка а?
3. Могут ли мужчина А и женщина А' быть родителями ребенка а?

Первый вопрос неоднократно встает в судебной практике при решении проблемы отцовства. Второй вопрос встает гораздо реже, главным образом тогда, когда женщина, по причинам, которые она до поры до времени предпочитает скрывать, выдает чужого ребенка за своего. Третий вопрос встает в разных формах. Пара А и А' может претендовать на признание своим давно брошенного, заблудившегося или похищенного ребенка. С другой стороны, индивидуум а, побуждаемый перспективой получения законного наследства, может претендовать на признание А и А' своими родителями. Этот вопрос может встать при случайном обмене детей в родильном доме. Наконец А' может приписывать А отцовство в отношении ребенка, в действительности не находящегося в биологическом родстве ни с А', ни с А¹.

1. Объекты судебно-медицинской генетики. В судебных случаях, когда решается вопрос об отцовстве или материнстве, всегда пытаются показать, что ребенок является обладателем одного или нескольких наследственных признаков, которые он не мог получить от «спорного» родителя или родителей. Другими словами, делается попытка определить, можно ли на основании генетических сведений исключить данного индивидуума как отца ребенка. Важно понять, что нельзя доказать факт отцовства или материнства; можно только утверждать, что генотип дан-

¹ То, что авторы сочли нужным в такой монографии привести пример использования генетики для опознавания родства украденного ребенка, показывает, что в Америке такие случаи не являются курьезом и представляют серьезную общественную проблему. Так же, по-видимому, обстоит вопрос и с легализацией наследников. — *Прим. перев.*

ного человека таков, что он мог бы быть родителем данного ребенка.

Имеется несколько критериев, которым должен удовлетворять наследственный признак, чтобы его можно было использовать в качестве юридического аргумента. Признак должен иметь простую генетическую основу, причем характер наследования должен быть общепризнанным. Признак должен быть налицо при рождении или, во всяком случае, вскоре после рождения и должен оставаться относительно постоянным в продолжении всей жизни. Хотя в отдельных семьях можно использовать для указанных целей редко встречающиеся признаки (если они имеются в наличии), однако обычно используют сравнительно часто (но не слишком часто) встречающиеся признаки. В общем признак должен быть таким, чтобы в отношении его наличия или отсутствия не возникало сомнений и споров у компетентных исследователей. Из всех известных у человека признаков некоторые из групп крови и секретор-фактор лучше других соответствуют поставленным условиям, чем и объясняется их широкое использование при разрешении в судебном порядке вопросов об отцовстве или материнстве. Использование групп крови в этом плане не требует каких-либо специальных подходов, а является просто практическим применением генетических исследований (см. гл. VIII, п. 4 и 8).

2. Исключение отцовства. В первую очередь рассмотрим те случаи, когда аутентичность матери не вызывает сомнений и речь идет об исключении отцовства. Суд — весьма консервативная организация. Так, имеется значительный разрыв во времени между выявлением нового наследственного серологического признака и признанием правомочности полученных на основании этого признака данных в качестве вещественных доказательств. В настоящее время определение групп А, В, О и MN используется во многих судах. Однако результаты по исследованию групп крови не обязательны для суда при вынесении решений; суд вправе их игнорировать, если другие данные оправдывают такой модус поведения.

Использование групп крови А, В, О и MN для решения вопроса об отцовстве иллюстрируют табл. 71 и 72. Как уже указывалось выше, общепризнано, что группа А делится на две подгруппы — A_1 и A_2 . Теоретически эти подгруппы также можно использовать в случаях спорного отцовства. В действительности, однако, технические трудности определения подгрупп, особенно у новорожденных, тормозят их использование, и поэтому они не имеют широкого применения в судебной медицине.

Ввиду большого числа аллелей (или сцепленных генов) в Rh-локусе использование Rh-фактора при решении вопроса об

Таблица 71

Группы крови потомков при браках разных типов

№ п/п	Группы крови родителей	Возможные группы крови потомков	Группы крови, невозможные у потомков
1	O × O	O	A, B, AB
2	O × A	O, A	B, AB
3	A × A	O, A	B, AB
4	O × B	O, B	A, AB
5	B × B	O, B	A, AB
6	A × B	O, A, B, AB	—
7	O × AB	A, B	O, AB
8	A × AB	A, B, AB	O
9	B × AB	A, B, AB	O
10	AB × AB	A, B, AB	O

Таблица 72

Типоспецифические факторы крови у детей при различных браках

№ п/п	Типоспецифические факторы родителей	Возможные типоспецифические факторы детей	Типоспецифические факторы, невозможные у потомков
1	M × M	M	N, MN
2	N × N	N	M, MN
3	M × N	MN	M, N
4	MN × M	M, MN	N
5	MN × N	N, MN	M
6	MN × MN	M, N, MN	—

отцовстве затруднено, но по существу их применение сходно с использованием групп A, B, O и MN. Используя 4 наиболее частые антисыворотки Rh: анти-C (rh'), анти-c (hr'), анти-D (Rh₀) и анти-E (rh''), можно выделить 12 генотипов, большинство которых включает один относительно частый генотип и несколько редких. Это может иногда привести к неопределенности при истолковании результатов проб на исключение отцовства. Неясность эта в значительной мере устраняется, если держаться в рамках реакции на специфические Rh-антисыворотки. Эритроциты ребенка не могут агглютинироваться ни одной из этих сывороток, если эритроциты одного или обоих родителей также не будут агглютинироваться. Иногда, как это имеет место в четвертом

примере, рассматриваемом ниже в этой главе, неуверенность относительно истинного генотипа родителей можно рассеять, обследуя их других детей, что позволяет уточнить генотип родителей.

Вновь открытые типы крови до сих пор не нашли еще широкого применения при решении вопроса об отцовстве. Это объясняется отчасти их недавним открытием, а главным образом недостатком необходимых антисывороток. Нет сомнения, однако, что антигены Lutheran, Kell, Lewis, Duffy и Kidd, равно как и тест на выделение, в свое время будут использованы для вышеуказанных целей.

В табл. 73 приведены примеры решения вопроса о спорном отцовстве в двух случаях, сообщенных Коттерманом. В первом случае незамужняя женщина требовала признания данного мужчины отцом прижитого ею ребенка. Серологические исследования включали в себя А, В, О, MN и Rh-реакции. У ребенка не выявлено таких серологических реакций, которые не могли бы быть обусловлены генотипами матери и отца. Следовательно, в этом случае нет оснований для исключения отцовства.

Таблица 73

Данные о группах крови в двух случаях спорного отцовства

Испытуемые	Группы крови										
	Система АВ		Генотип по АВО	Система MN		Генотип по MN	Система Rh				Наиболее вероятный генотип по Rh-фактору
	A	B		M	N		C	D	E	c	
Семья I											
Мужчина	+	—	A—	+	—	MM	+	+	—	—	CDe/CDe
Женщина	—	+	B—	+	—	MM	+	+	+	+	CDe/cDE
Ребенок	+	—	AB	+	—	MM	+	+	—	—	CDe/CDe
Семья II											
Муж	+	—	A—	+	+	MN	+	+	—	—	CDe/CDe
Жена	+	—	A—	+	+	MN	—	+	+	+	cDE/cde
8-й ребенок	+	—	A—	+	+	MN	—	+	+	+	cDE/cde
9-й ребенок	+	—	A—	+	—	MM	+	+	+	+	CDe/cDE

Во втором примере у отца были причины сомневаться в том, что он действительно является отцом двух младших детей в семье из девяти ребят. Было проведено исследование крови у отца, матери и двух младших детей. В этом случае удалось

исключить отца, причем решающим доводом явились результаты исследования Rh-фактора.

Серологические реакции указывают на то, что наиболее вероятный генотип мужа — CDe/CDe (R^1R^1), жены — cDE/cde (R^2r), восьмого ребенка — cDE/cde (R^2r), а девятого — CDe/cDE (R^1R^2). Поскольку отец гомозиготен по CDe , этот ген должен быть у всех его детей. Следовательно, отсутствие его у 8-го ребенка говорит за то, что он не родной сын истца.

3. Ценность разных групп крови. Ценность какой-нибудь системы групп крови для решения вопросов, связанных с исключением отцовства, определяется числом генов в системе, отношениями доминантности между генами и относительной частотой различных генов в данной системе. Наиболее простая генетическая система, которую можно использовать при исключении отцовства, состоит из двух аллелей, причем один полностью доминирует над другим. Допустим, что p — частота доминантного гена D , а $q = 1 - p$ — частота рецессивного гена d . Частоты трех возможных генотипов DD , Dd и dd , естественно, равны $p^2(DD)$, $2pq(Dd)$ и $q^2(dd)$, а общая сумма частот всех трех генотипов равна 1. В такой генетической системе единственная возможность исключения отцовства создается в том случае, когда мужчина dd может быть обвинен женщиной dd в том, что он является отцом ребенка D —. Вероятность такой случайно сложившейся ситуации в системе $D-d$ ($P_{D,d}$) будет равна произведению «вероятности для женщины быть dd на «вероятность для такой женщины иметь потомка D —» и на «вероятность для мнимого отца быть dd », или

$$P_{D,d} = q^2 \cdot p \cdot q^2 = pq^4. \quad (\text{XIX. 3.1})$$

Несколько более сложное решение получается при отсутствии доминантности, примером чего служит система MN (исключая связанный с этой системой S-фактор), где частота гена M равна p , частота гена N равна q и где $p + q = 1$. Чтобы определить вероятность исключения мнимого отца, мы исходим из рассмотрения всевозможных комбинаций генотипов предполагаемых или истинных родителей и детей и расчета их вероятностей. Всего возможно 9 комбинаций, а именно: отец (мать) MM — ребенок MM , MN или NN ; отец (мать) MN — ребенок MM , MN или NN и отец (мать) NN — ребенок MM , MN или NN .

Каждая из указанных комбинаций встречается с определенной вероятностью. Например, комбинация родители MM — ребенок MM может осуществиться при браках следующих двух типов: $MM \times MM$ и $MM \times MN$. В первом браке вероятность которого равна p^4 , все дети будут MM ; во втором, который встречается с частотой $2p^3q$, половина детей будет MM , а половина —

Мх. С
связан
ММ —
= p^3 (
тель —
ной ко
ребено
считат
бинаци
Табл.
родите
родите

Общ
матери
установ
купных
 $P_{(DD)}$

Зам
величин
двух а
нии иск
миниро
служит
стема б

M_N . Отсюда следует, что в популяции, где вступление в брак не связано ни с какими ограничениями, комбинация родитель MM — ребенок MM осуществляется с частотой $p^4 + p^3q = p^3(p + q) = p^3$. Для рассматриваемых комбинаций родитель — ребенок можно указать фенотип, несовместимый с данной комбинацией (например, при комбинации родитель MM — ребенок MM второй родитель не может быть MN). Можно рассчитать вероятность такой несовместимости для каждой из комбинаций родитель — ребенок и общую для всех комбинаций. Табл. 74 дает исчерпывающее представление о комбинациях родитель — ребенок и несовместимых с ними фенотипах второго родителя.

Таблица 74

Несовместимые фенотипы при различных комбинациях
родитель — ребенок

1	2	3	4	5
Комбинация родитель — ребенок	Вероят- ность (1)	Сомнительный родитель не может быть	Вероят- ность (3)	Общая вероят- ность
$MM - MM$	p^3	NN	q^2	p^3q^2
$MM - MN$	p^2q	MM	p^2	p^4q
$MM - NN$	0	Неопределенно	—	—
$MN - MM$	p^2q	NN	q^2	p^2q^3
$MN - MN$	pq	—	0	—
$MN - NN$	pq^2	MM	p^2	p^3q^2
$NN - MM$	0	Неопределенно	—	—
$NN - MN$	pq^2	NN	q^2	pq^4
$NN - NN$	q^3	MM	p^2	p^2q^3

Общая вероятность $P_{(D,D')}$ исключения родителя (отца или матери) при условии, что идентичность второго родителя твердо установлена, равна сумме вероятностей этих отдельных совокупных вероятностей, т. е.

$$P_{(D,D')} = p^4q + 2p^3q^2 + 2p^2q^3 + pq^4 = \\ = pq(1 - p + p^2) = pq(1 - pq). \quad (\text{XIX. 3.2})$$

Заметим, что для всех значений p (или q), отличных от 1, величина $pq(1 - pq)$ больше, чем pq^4 . Иными словами, система двух аллелей без доминантности более эффективна в отношении исключения отцовства, нежели такая же система, но с доминированием одного аллеля над другим. Изложенное может служить небольшой иллюстрацией того, что генетическая система без доминирования является более ценной для исключе-

ния отцовства, чем система с наличием доминантности. Далее следует указать, что в общем, чем больше различаются аллели данного локуса, тем лучше их можно использовать для исключения отцовства.

Рейс и Санджер [9], используя методы, аналогичные только что описанным, рассчитали (для англичанина) вероятность того, что с человека будет снято неправильно возложенное на него бремя отцовства, если будут использованы 6 хорошо известных систем крови и секретор-фактор. При расчете вероятностей для каждой системы в уравнения, подобные приведенным выше, были подставлены истинные значения частот различных генов в населении Англии (правда, уравнения для Rh и для некоторых других систем несколько сложнее). Результаты расчетов приведены в табл. 75. В настоящее время англичанин, которому неправильно приписывается отцовство, может быть исключен как отец в 62 случаях из 100.

Таблица 75

Вероятность снятия неправильно возложенного бремени отцовства при использовании 6 групп крови и секретор-фактора

№ п/п	Система групп крови	Вероятность исключения при помощи данной системы	«Суммарная» вероятность
1	A, B, O	0,1760	0,1760
2	MNS	0,2741	0,4019
3	Rh	0,2520	0,5526
4	Kell	0,0421	0,5714
5	Lutheran	0,0333	0,5857
6	Секретор-фактор	0,0258	0,5964
7	Duffy	0,0496	0,6164

Ранее в этой главе было высказано положение, что признак, который можно было бы широко использовать для исключения отцовства, должен встречаться относительно часто. Теперь, составив уравнения для вероятности исключения отцовства при помощи системы двух аллелей при доминантности или без нее, можно проверить справедливость этого утверждения, подставляя в уравнения различные значения p и q и вычертив график вероятности для исключения отцовства. Таким способом были получены кривые I и II на фиг. 62. Для случая двух генов при наличии доминантности Винер с сотр. [13] впервые указали на то, что частота гена, при которой достигается максимальная

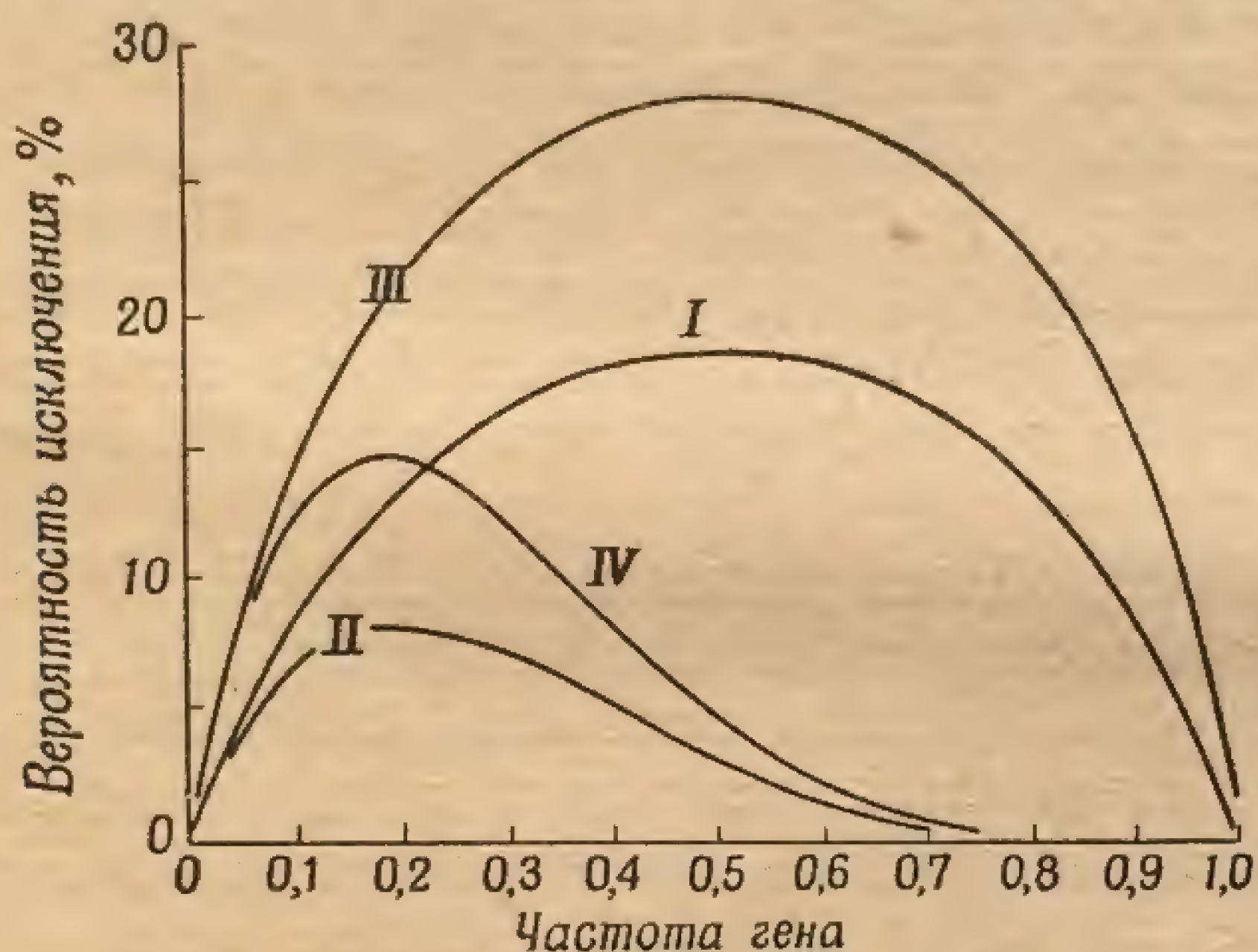
вероятность исключения отцовства, может быть выведена из уравнения

$$\frac{dP_{D,a}}{dq} = 0.$$

Если вспомнить, что $P_{D,a} = pq^4$ и что $p = 1 - q$, то pq^4 будет равно $q^4 - q^5$. Поэтому

$$\frac{dP_{D,a}}{dq} = 4q^3 - 5q^4 = 0. \quad (\text{XIX. 3.3})$$

Если решить это уравнение в отношении q , то получим значение 0,8. Подставив его в уравнение (XIX.3.1), получим максимальное значение для $P_{D,a}$, равное 0,08192.



Фиг. 62. Вероятность исключения отцовства или обоих родителей при использовании одной пары генов с разной частотой каждого из генов [3].

I — исключение отцовства при отсутствии доминантности;
II — исключение отцовства при наличии доминантности;
III — исключение обоих родителей при отсутствии доминантности;
IV — исключение обоих родителей при наличии доминантности.

Таким же образом можно показать, что максимальная вероятность исключения отцовства при двух аллелях без доминантности $P_{D,D'}$ получается при частоте гена, рассчитанной из следующего равенства:

$$\frac{dP_{D,D'}}{dq} = 0.$$

Так как

$$P_{D,D'} = pq(1 - pq) = q - 2q^2 + 2q^3 - q^4,$$

то

$$\frac{dP_{D,D'}}{dq} = 1 - 4q + 6q^2 - 4q^3 = 0. \quad (\text{XIX. 3.4})$$

Решение уравнения дает для q значение, равное 0,5. При таком значении $q - P_{D, D'} = 0,1875$. Иными словами, система из двух аллелей без доминантности при наиболее благоприятном для нее значении частоты генов $p = q = 0,5$ исключает мнимого родителя более чем вдвое эффективнее, по сравнению с системой из двух аллелей с доминантностью при наиболее благоприятной для нее частоте генов $p = 0,2, q = 0,8$.

4. Исключение материнства. С этой задачей, разумеется, мы сталкиваемся лишь в тех крайне редких случаях, когда женщина хочет выдать чужого ребенка за своего. Если отец неизвестен, то исключить мнимую мать при помощи системы из двух аллелей, один из которых доминирует над другим, невозможно. При использовании такой же системы, но без доминантности, например системы MN, исключение возможно, если мать M, а ребенок N или, наоборот, мать N, а ребенок M. Подобным же образом при помощи системы множественных аллелей, как, например, A, B, O, мать может быть исключена, если она AB, а ребенок O или, наоборот, если мать O, а ребенок AB.

5. Исключение обоих родителей. Перейдем к третьей проблеме — возможности исключения обоих родителей. Пути решения в этом случае буквально те же, что и при исключении отцовства или материнства, взятых в отдельности. Для лучшего уяснения вопроса приведем два примера из опыта работы клиники по наследственным болезням. Первый из них представлен в табл. 76.

Таблица 76

Результаты исследования групп крови при установлении родных похищенного ребенка

Исследованные лица	Система A, B, O		Генотип по AB	Система MN		Генотип по MN	Система Rh				Наиболее вероятный генотип по Rh-фактору
	A	B		M	N		C	D	E	c	
Отец	—	+	BO	+	+	MN	+	+	—	+	CDe/cde
Мать	—	+	BO	—	+	NN	—	+	+	+	cDE/cde
Один ребенок	—	—	OO	—	+	NN	+	+	+	+	CDe/cDE
Другой ребенок	—	—	OO	—	+	NN	+	+	—	+	CDe/cde
Похищенный ребенок	—	+	B—	+	—	MM	+	+	—	—	CDe/CDe

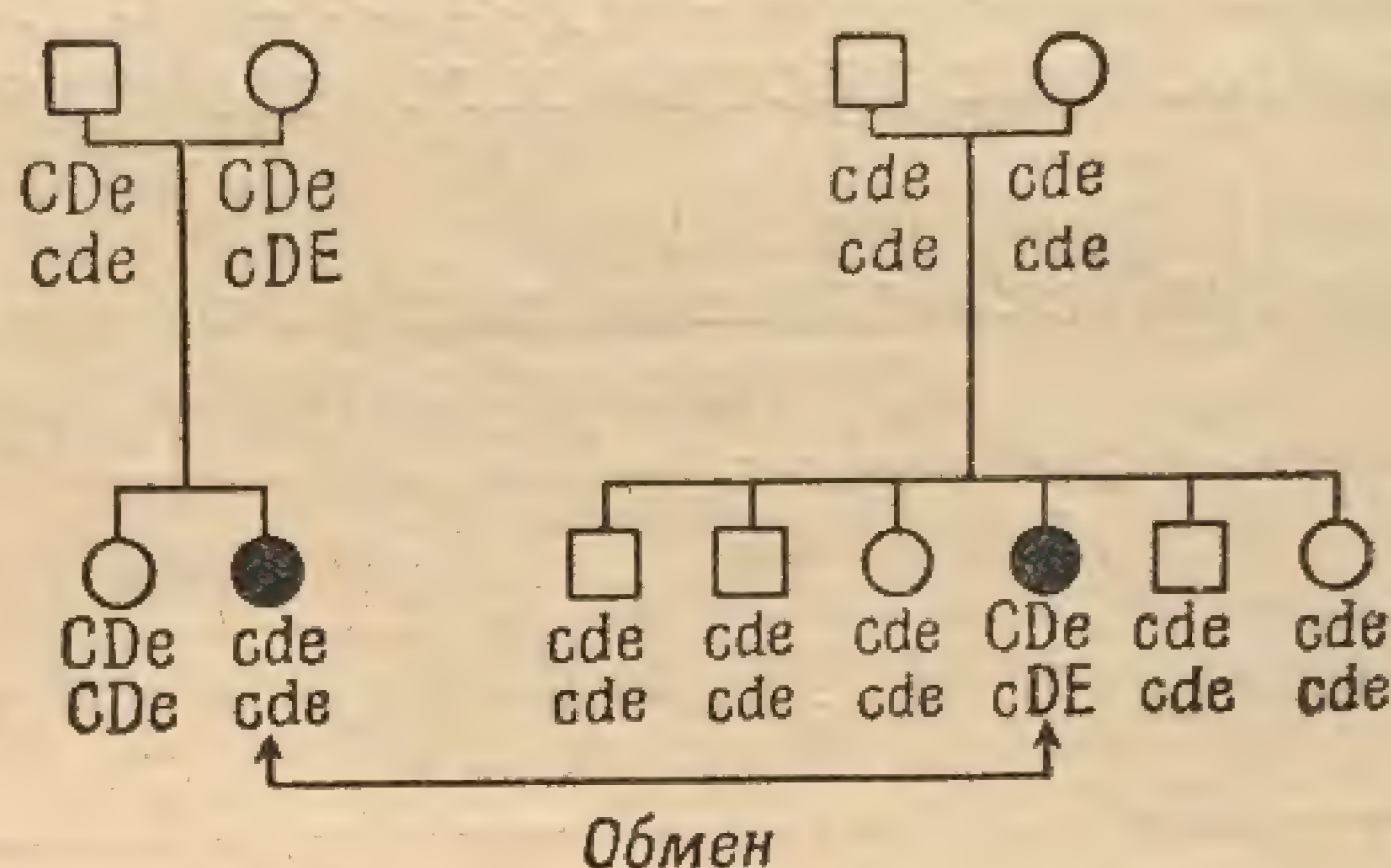
Первый ребенок в этой семье был похищен. В дальнейшем родилось еще двое детей, но родители не прекращали активных поисков пропавшего мальчика. В процессе этих поисков они наткнулись на мальчика, возраст которого соответствовал воз-

расту их пропавшего сына, а прошлое его было настолько затуманено и полно неопределенности, что он вполне мог быть похищенным у них ребенком. Однако при серологическом исследовании обнаружилось, что в то время как мать относится к типу N, ребенок оказывается М. Более того, хотя в отношении Rh-фактора наиболее вероятный генотип матери был cDE/cde (R^2r), а отца CDe/cde (R^1r), у ребенка оказался генотип CDe/CDe (R^1R^1). Таким образом, и по типоспецифическим факторам MN и по Rh-фактору родители подлежат исключению. Этот вывод представляется особенно убедительным, так как в обоих случаях причиной для исключения являлась мать, генотип которой оказался несовместимым с генотипом ребенка.

В этом случае, еще до того, как стали известны результаты исследования групп крови, возникало много вопросов, касающихся истинного или воображаемого физического сходства родителей и подлежащего опознанию ребенка. Хотя физическое сходство и представляет определенный интерес, оно, конечно, не может служить решающим доказательством. Следует еще раз подчеркнуть, что в данном конкретном случае можно только исключить отцовство или материнство, но нельзя подтвердить их. В данном случае у предполагаемой матери и у опознаваемого ребенка была обнаружена слабо выраженная синдактилия — факт, которому неспециалист мог бы придать значение. Однако у 8% населения имеется та же степень синдактилии. Следовательно, вероятность того, что любой взятый наугад из популяции ребенок будет похож по этому признаку на мать похищенного ребенка, равна $1/12$.

Во втором, более запутанном, случае, с которым пришлось столкнуться клинике наследственных болезней, две матери заподозрили, что их дети, обозначаемые дальше как X-1 и X-2, родившиеся с интервалом в 4 дня в одном и том же родильном доме, были обменены. Серологические исследования, предпринятые для разрешения вопроса, касались следующих антигенов: A, B, M, N, S, C(Rh'), D(Rh₀), E(Rh''), c(hr'), P и Fy^a (Duffy). Данные Коттермана по этому случаю суммированы в табл. 77; на фиг. 63 приведены родословные обеих семей.

Коттерман [4] первыми обследовал отца и мать семьи W и принесенного ими ребенка X-2. Отец W оказался OMN, а мать W



Фиг. 63. Генетические находки, касающиеся Rh-локуса при подозрении на обмен детей в родильном доме.

была ONN, так что X-2, будучи OMN, по фенотипу вполне соответствовал тому, что можно было ожидать у потомков от такого брака. Однако мать W по Rh-фенотипу была $C + D + E + c +$, тогда как ребенок оказался $C - D - E - c +$ (cde/cde ; rh-отрицательным). Поэтому мать W может быть матерью X-2 только в том случае, если она является обладательницей редкого генотипа CDE/cde . Среди 9 возможных генотипов, обуславливающих фенотип $C + D + E + c +$ (CDe/CDe , cDe/CDe , CDe/cDe , cDe/cDe , CDE/cde , CdE/cDe , cDE/CDE , cdE/CDE , CdE/cDE), генотип CDE/cde встречается с частотой, не превышающей 2%, что говорит против того, что мать W является матерью X-2.

Таблица 77

Данные исследования антигенов крови у двух подлежащих опознанию обмененных детей и у их родителей и братьев

Обследованные	Система AB		Генотип по AB	Система MN		Генотип по MN	Система Rh				Наиболее вероятный генотип по Rh-фактору
	A	B		M	N		C	D	E	e	
Отец W	—	—	O	+	—	MM	+	+	—	+	CDe/cde
Мать W	—	—	O	—	+	NN	+	+	+	+	CDe/cDE
X-2	—	—	O	+	+	MN	—	—	—	+	cde/cde
W-1	—	—	O	+	+	MN	+	+	—	—	CDe/CDe
Отец Y	—	—	O	+	+	MN	—	—	—	+	cde/cde
X-1	—	—	O	+	+	MN	+	+	+	+	CDe/cDE
Жена Y	—	—	O	+	+	MN	—	—	—	+	cde/cde
Y-1	—	—	O	+	+	MN	—	—	—	+	cde/cde
Y-2	—	—	O	+	—	MM	—	—	—	+	cde/cde
Y-3	—	—	O	—	+	NN	—	—	—	+	cde/cde
Y-5	—	—	O	+	+	MN	—	—	—	+	cde/cde

Коттерман попросил родителей W привести для обследования их старшую дочь W-1. К счастью, данные, полученные при ее обследовании, заполняют брешь в доказательствах, необходимых для исключения материнства W. Действительно, поскольку W-1 имеет Rh-фенотип $C + D + E - c -$ (генотип CDe/CDe или CDe/cDe), ясно, что мать W не могла быть CDE/cde и должна быть либо CDe/cDE , либо cDE/cDe . Таким образом, если W-1 действительно является дочерью матери W, то обмен исключен, поскольку W-1 родилась дома. Это полностью исключает мать W как мать X-2, и такое исключение не связано с вопросом отцовства для X-2 или W-1. При этом, конечно, не принимается во внимание возможность мутации или кроссинговера.

Во вторую очередь исследовались отец Y и X-1. Поскольку X-1, подобно X-2, оказался OMN, то ясно, что при помощи обычных групповых факторов A, B, O и MN вопрос о замене детей не мог быть решен. Однако отец Y оказался Rh-отрицательным, а ребенок X-1 был $C + D + E + c +$. Такое расхождение между родителем и ребенком указывает на их несовместимость, подобно тому как это имело место в отношении матери W и ребенка X-2.

Позднее, исследования матери Y и четырех остальных детей этой семьи выявили, что все они принадлежат к группе O и Rh-отрицательны. Отсюда можно заключить, что отец и мать Y не могли быть родителями ребенка X-1. Но даже, если бы мы ничего не знали о генотипе отца Y, то на основании Rh-реакции можно было бы сказать, что мать Y вряд ли могла быть матерью ребенка X-1. Окончательная генетическая интерпретация серологических находок по Rh-фактору у всех обследованных дана на фиг. 63. Изучение групп крови в этом случае обеспечило возможность совместного исключения обоих родителей в обеих парах. Более того, в каждом из этих двух примеров исключения приближаются к идеальному случаю безусловного исключения материнства. Если в приведенной схеме поменять детей X-1 и X-2 местами, то исчезнет серологическая несовместимость. Это и позволило прийти к заключению, что в родильном доме действительно произошел обмен детей.

Вероятность того, что данные по серии аллелей позволят исключить обоих родителей подобно вероятностям исключения отцовства и материнства, варьирует в зависимости от частоты генов, составляющих указанную систему аллелей. Коттерман [3], используя методы, сходные с только что описанными, показал, что для системы двух генов при наличии доминантности вероятность исключения $P_{I,a}$ равна $pq^4(1+q)$. Максимальная вероятность исключения 0,14815 получается при $p = 0,1835$. Для двух генов без доминирования одного аллеля над другим вероятность исключения $P_{I,I'}$ равна $2pq - 5p^2q^2 + 6p^3q^3$. В данном случае также можно определить максимальную вероятность исключения, которая оказывается равной 0,28125 при $p = 0,5$ (см. фиг. 62).

6. Некоторые соображения практического характера. При исследовании антигенов крови не следует забывать о трудностях, с которыми приходится при этом сталкиваться. Используемые для определения методы весьма тонкие и легко нарушаются под воздействием различных факторов. Поэтому необходимо, чтобы серологические тесты, связанные с вопросами судебной медицины, проводились непременно только специалистами-серологами. Даже и при соблюдении этого условия во многих

лабораториях, как правило, определения дублируются другим серологом, особенно в тех случаях, когда речь идет об исключении отцовства.

В свете того значения, которое мы придавали мутации, читатель, несомненно, уже давно задает себе вопрос: в какой степени мутации могут явиться источником систематических ошибок при решении рассмотренных проблем? В гл. XV уже указывалось, что на сегодня мы еще не имеем оценки частоты мутации для генов, обуславливающих различные антигены крови. Тем не менее мы располагаем достаточным количеством данных, которые позволяют считать совершенно невероятным предположение о том, что мутации могут влиять на результаты использования групп крови для решения вопросов об исключении отцовства или материнства. Андресен [1] сообщил что среди 35 300 исследований MN-факторов у пар мать — ребенок, взятых из литературы или проведенных в его лаборатории, ни в одном случае не встретилось исключения (которое можно было бы приписать мутации) из правила, что у матери М не может быть ребенка N, а у матери N — ребенка М. В системе А, В, О из 1849 матерей АВ, о которых имеются сведения в литературе или которые были исследованы в лаборатории Андресена, у 3 были дети О, из 15 138 матерей О у 5 были выявлены дети АВ. Однако все эти исключения были обнаружены в начальный период применения серологических проб, когда антисыворотки не стандартизировались так хорошо, как сейчас, и когда в результате ошибочных представлений о характере наследования групп крови несовместимость групп крови у этих детей с группами крови их матерей не была осознана и соответствующие проверочные исследования не проводились. В настоящее время известны только 2 хорошо документированных случая, когда матери АВ имели детей О [7, 11].

В одном случае ребенок родился глухонемым, почти слепым и с деформацией левой части лица. В данном случае не исключена возможность некоторого рода хромосомной аберрации.

7. Законоположения об определении групп крови при решении вопросов, связанных с исключением отцовства или материнства. Шаткин [10] суммировал статистические данные, касающиеся использования групп крови в случаях спорного отцовства или материнства. Так как не во всех случаях эти вопросы решаются в судебных инстанциях, точные данные собрать трудно, однако все же можно сказать, что в США было произведено несколько тысяч исследований групп крови в случаях спорного отцовства — материнства. Еще более широко они применялись в Скандинавских странах и в Германии. В штатах Нью-Йорк, Висконсин, Огайо, Нью-Джерси, Мэриленд, Южная Дакота, Се-

верна
дава
в лю
отцо
закон
иссле
чения
ствен
жили
для н

1. And
2. And
3. Cott
4. Cott
5. Davi
6. Forb
7. Hase
8. Lom
9. Race
10. Scha
11. Wien
12. Wien
13. Wien

верная Каролина, Мейн и Пенсильвания были изданы законы, дававшие суду право на проведение исследования групп крови в любом случае, для разрешения которого важно установление отцовства или материнства. Кроме того, в тех штатах, где такие законы отсутствуют, ничто не препятствует проведению таких исследований при обоюдном согласии сторон, и в случае получения достоверных данных последние используются как вещественные доказательства. Дэвидсон, Левин и Винер [5] предложили, чтобы данные этих исследований использовались только для исключения отцовства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andresen P. H., Reliability of the exclusion of paternity after the MN and ABO systems as elucidated by 20,000 mother-child examinations and its significance to the medicolegal conclusion, *Acta path. Scandinav.*, **24**, 545—553 (1947).
2. Andresen P. H., The human blood groups utilized in disputed paternity cases and criminal proceedings, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1952.
3. Cotterman C. W., A note on the detection of interchanged children, *Am. J. Human Genetics*, **3**, 362—375 (1951).
4. Cotterman C. W., Dermatoglyphic comparisons of two families with probably interchanged children, *ibid.*, pp. 380—392 (1951).
5. Davidsohn I., Levine P., Wiener A. S., Medicolegal application of blood grouping tests, *J. A. M. A.*, **149**, 699—706 (1952).
6. Forbes G., Blood groups and disputed paternity, *Brit. M. J.*, **1**, 227—231 (1951).
7. Haselhorst G., Lauer A., Ueber eine Blutgruppenkombination, Mutter AB und Kind O, *Ztschr. f. Konstitutionslehre*, **15**, 205—228 (1930).
8. Lombard J. F., Adoption, illegitimacy, and blood tests, Boston, Boston Law Book Co., 1952.
9. Race R. R., Sanger R., Blood groups in man, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1950.
10. Schatkin S. B., Disputed paternity proceedings, 2d ed., New York, Matthew Bender & Co., 1947.
11. Wiener A. S., Blood groups and transfusions, Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1943.
12. Wiener A. S., Heredity of the Rh blood types. IX. Observations in a series of 526 cases of disputed parentage, *Am. J. Human Genetics*, **2**, 177—197 (1950).
13. Wiener A. S., Lederer M., Polayes S. H., Studies in isohemagglutination. IV. On the chances of proving non-paternity; with special reference to blood groups, *J. Immunol.*, **19**, 259—282 (1930).

ГЛАВА XX

Евгеника

Древность человеческого рода исчисляется обычно в 500 000—1 000 000 лет. Мы обладаем более или менее соответствующими данными, касающимися последних 5000 лет истории Земли, попытки же восстановить картину жизни человека до этого периода в значительной мере сводятся к догадкам. Антропологи, однако, все больше склоняются к мнению, что первобытные люди жили сравнительно небольшими изолированными группами, разбросанными на обширных территориях. Создание больших сообществ было связано с переходом к земледелию, возникшему, возможно, 10 000—15 000 лет назад, тогда как города появились лишь несколько тысяч лет назад, а особенно бурно стали развиваться после промышленной революции.

Естественно постулировать, что около 95% всего времени своего существования человек был вовлечен, и *в значительной мере как отдельный индивидуум*, в постоянную борьбу с окружающей средой, включая в это понятие и своих сородичей — людей¹. Выживание и размножение зависели в значительной мере от самого индивидуума, от его способности добыть пищу, найти себе подругу, защитить себя и свою семью от диких зверей и от врагов. Затем после создания больших сообществ наступил такой момент, когда наметилось некоторое изменение в действующих факторах отбора. Очень многое еще зависело от самого индивидуума, но некоторое значение начинали приобретать и групповые факторы. Теперь выживание или гибель индивидуума зависели уже не только от его личных сил и возможностей, но отчасти также от сил и средств общества, членом которого он являлся. В любом человеческом обществе, как мы видели, имеется исключительно широкий размах генетической изменчивости. Внедрение цивилизации, как известно, дает возможность выжить и размножиться лицам с неблагоприятными

¹ Вопрос о роли естественного отбора в эволюции человека заслуживает более глубокого анализа, чем это сделано авторами. В сущности естественный отбор перестал быть решающим фактором эволюции человека с момента появления труда. Этим и объясняется различие в закономерностях наследования у человека и животных. — *Прим. перев.*

генетическими особенностями в гораздо большей степени, чем это было несколько тысяч лет назад.

1. Дисгенные влияния. Имеется несколько путей, посредством которых цивилизация извращает действие естественного отбора. Эти, как их можно назвать, *дисгенные влияния* имеют различную давность. Мы их рассмотрим в порядке их появления.

Война. Индивидуальную борьбу, основанную на выживании наиболее сильного или наиболее ловкого, следует рассматривать как один из факторов естественного отбора. Однако борьба между группами, каждая из которых представляет собой отборный коллектив людей, — нечто совсем иное. Современная организованная война ведет к гибели физически и интеллектуально наиболее полноценных членов общества при сохранении менее полноценных. На это можно возразить, что в населении вообще преобладает группа наиболее приспособленных, так что в конечном счете в массе выживают все же наиболее полноценные. Однако блестящий генерал, который ведет армию к победе, приносит в жертву генетические ресурсы своей страны, которые невосстановимы. Войну можно рассматривать как одно из старейших, но действующих и в наше время дисгенных влияний. Парадоксально, что достигшие, к несчастью, невиданного размаха современные способы уничтожения людей носят такой характер, что всякие различия между передней линией фронта и тылом стираются и, таким образом, намечается тенденция к коренному изменению прежней селективной роли войны.

Нет возможности точно оценить тот ущерб, который понесло человечество в каждом своем поколении в результате войн за прошедшие несколько тысяч лет. Читатель может найти данные по этому вопросу в различных источниках [1].

Предотвращение гибели неполноценных. Трудно представить себе, чтобы 100 000 лет назад уровень размножения увечных, хромых и слепых и лиц, физически приспособленных к тогдашним условиям жизни, был одинаковым. У примитивных народов было распространено детоубийство, особенно дефективных детей [9]. Однако постепенно, с усилением гуманности общества и проявлением им сострадания к своим сочленам были созданы хорошо разработанные системы поддержания неполноценных. Мы не собираемся обсуждать здесь вопрос о разумности этих мероприятий с чисто социальной точки зрения. Однако конечные результаты поддержки калеки-нищего во времена Римской империи или физически неполноценных людей в наши дни — при условии, что их дефекты имеют генетическую основу — одни и те же, т. е. они увековечивают и благодаря мутациям даже относительно несколько увеличивают частоту дефектов. В настоящее

время нет возможности установить, какую долю дефектов, появляющихся в каждом поколении, можно отнести за счет вновь возникших мутаций, которые в условиях естественного отбора были бы быстро элиминированы. Первым шагом к разрешению этой проблемы служат исследования частоты мутаций у человека, изложенные в гл. XI. В качестве иллюстрации рассмотрим здесь ретинобластому. Как указывалось выше, развитие этой формы злокачественных опухолей глаза зависит от одного доминантного гена с 90-процентной пенетрантностью, который в каждом поколении возникает заново с частотой $2 \cdot 10^{-5}$. Без лечения опухоль дает почти 100-процентную смертность. Однако при лечении, разработанном за последние 50 лет, приблизительно 70% больных выживает, хотя и слепнут на один или оба глаза. Допустим, что выжившие больные ретинобластомой оставляют вдвое меньше потомков, чем здоровые люди. Тогда вероятность оставить потомство у больного к моменту его рождения составляет 35% таковой у здорового. Это изменение в ожидаемой плодовитости от нуля 50 лет назад до 35% в наше время поведет к сдвигам в частоте гена ретинобластомы. Общее выражение для частоты гена ретинобластомы для любого числа поколений считая от начального момента

$$p_x = m + mr + mr^2 + mr^3 + mr^4 + \dots + mr^x,$$

или

$$p_x = m(1 + r + r^2 + r^3 + r^4 + \dots + r^x),$$

где p — частота гена ретинобластомы в x -м поколении, m — темп мутаций для данного гена, равный 0,00002, r — истинная плодовитость больных, x — число прошедших поколений.

Это выражение можно написать и по-другому, если обозначить неблагоприятное селективное действие болезни на плодовитость через $s = (1 - r)$, а именно

$$p_x = m[1 + (1 - s) + (1 - s)^2 + (1 - s)^3 + \dots + (1 - s)^x].$$

В пределе, при $x \rightarrow \infty$

$$[1 + (1 - s) + (1 - s)^2 + (1 - s)^3 + \dots + (1 - s)^x] = \frac{1}{s},$$

и уравнение принимает вид, хорошо известный популяционным генетикам, $p = m/s$. При выводе этой формулы не принималось во внимание обратное мутирование. Как правило, влиянием этого фактора можно действительно пренебречь. С улучшением результатов лечения частота гена будет увеличиваться сначала быстро, а затем более медленно, пока не будет достигнуто равновесие. Практически можно считать, что состояние равновесия достигается к 9-му поколению.

До того как
злокачественных
была равна ско
гала 1 на 25 000
методах лечения

т. е. частота б
с тем, что было
спасти всех бол
мальную плодот
«давления» рет
мальный призи
в результате
чение.

Изучение п
в периоде мла
в исследовани
основании так
баланс, котор
зультаты осла

Увеличение
нию неблагопр
бого вредного
между частото
ностью, и скор
только что кр
время тенден
однако, иметь
возрастающем
ния, несущего
стоящее время
угрозы.

2. Евгеника
вызвало озабоч
вещества. Так
нее», которое
сознательную
полагаемое вре
Евгеника имеет
тивное направл
мсти среди те
гражданами.
палке воспреп

25 Зак. 3229. Дж

До того как были выработаны современные методы лечения злокачественных опухолей глаза и когда $r \cong 0$, частота гена была равна скорости мутационного процесса, т. е. она достигала 1 на 25 000 человек (1 на 50 000 генов). При современных методах лечения

$$\frac{m}{s} = \frac{2 \cdot 10^{-5}}{0,65} = 3,08 \cdot 10^{-5},$$

т. е. частота болезни увеличилась в 1,5 раза по сравнению с тем, что было раньше. Если бы медицина была в состоянии спасти всех больных этой болезнью и если бы они имели нормальную плодовитость, то благодаря постоянству мутационного «давления» ретинобластома превратилась бы постепенно в нормальный признак, а здоровые люди, которые возникали бы в результате обратных мутаций, представляли бы исключение.

Изучение популяционной генетики человека находится еще в периоде младенчества. Имеется настоятельная необходимость в исследованиях, подобных только что изложенному. Лишь на основании таких исследований и можно подвести генетический баланс, который позволяет по возможности точно оценить результаты ослабления естественного отбора.

Увеличение числа мутаций. Мутации обычно ведут к появлению неблагоприятных для организма признаков. Частота любого вредного признака представляет собой результат баланса между частотой его возникновения, обусловленной мутабельностью, и скоростью его элиминации естественным отбором. Мы только что кратко рассмотрели существующую в настоящее время тенденцию к ослаблению естественного отбора. Следует, однако, иметь в виду дополнительное зло, заключающееся во все возрастающем внедрении в нашу жизнь ионизирующего излучения, несущего с собой угрозу увеличения числа мутаций. В настоящее время мы еще не можем точно оценить степень этой угрозы.

2. Евгеника. Осознание перечисленных выше обстоятельств вызвало озабоченность у людей, интересующихся будущим человечества. Так возникло так называемое «евгеническое движение», которое можно в широком смысле слова определить как сознательную попытку со стороны человека предотвратить предполагаемое вредное действие патологической наследственности. Евгеника имеет два аспекта: позитивный и негативный. Позитивное направление заключается в попытке поощрения рождаемости среди тех, кого общество считает полезными и ценными гражданами. Негативное же направление заключается в попытке воспрепятствовать разными способами рождению детей

у тех физически и умственно отсталых индивидуумов, у которых эти дефекты обусловлены наследственно.

История евгеники мрачна и тревожна. В нацистской Германии так называемое позитивное направление этого движения было извращено и подменено доктриной о расе сверхлюдей, которая благодаря якобы своей исключительной расовой наследственности наделена специальными правами, а негативное направление было истолковано как разрешение на полное искоренение всех тех, кого «сверхлюди» считали нежелательными. В течение этого же самого периода в США высказывалось очень много необоснованных суждений, вызванных прежде всего отсутствием критического отношения к проблеме наследственности — среда и к точным математическим расчетам последствий положительного и отрицательного отбора. Все это вместе взятое дискредитировало евгенику и довело ее до того позорного состояния, из которого она только сейчас начинает выходить. Следует считать безусловно необходимым, чтобы при пробуждении интереса к евгенике, которое сейчас наблюдается, не были забыты уроки прошлого.

Позиции современного евгениста хорошо сформулированы Осборном в новом издании его книги «Введение в евгенику» [13]. Коротко они сводятся к попытке поощрять деторождение у «приспособленных» путем советов по вопросам брака и семьи, улучшения жилищных условий для тех, у кого имеются дети, и т. д. Что касается негативного направления евгеники, то оно должно состоять в попытке убедить «неприспособленных» в необходимости добровольного ограничения размеров семьи при помощи противозачаточных средств, искусственных аборт и даже добровольной стерилизации.

При рассмотрении возможностей осуществления такой программы сразу встает ряд практических трудностей. Есть люди, непригодность которых к роли родителей — не только по их генетическим данным, но и просто по их неспособности воспитывать детей — ни в ком не вызывает сомнений. Есть и другие люди, которых, по общему признанию, следует поощрять в отношении оставления потомства. Однако имеется большая группа людей, вопрос о родительских способностях которых вызовет в настоящее время очень большие споры, и вряд ли найдется два компетентных генетика, чье мнение в каждом конкретном случае будет совпадать.

Даже в отношении той группы, которая на первый взгляд кажется евгенически наиболее приемлемой, встают весьма реальные проблемы. Самым ценным органом человека является, конечно, мозг. С точки зрения выживания вида физические дефекты значительно менее важны, нежели умственные. Мы очень мало знаем о наследовании интеллектуальных свойств. Вряд ли

можно
нуло н
следств
бывает
тически
ботнико
нально
настояч
нуту, чт
свойств
в общес
напряж
несомне
был бы

Побо
обвинит
менее эт
Время и
пониман
шить пр
нового в
широко
то после
нии, мож
является
осторожн

3. Ск
рассмотр
ные факт
с измене
в резуль
отобранн
ными бол
ствия так
исследова
Рассм
шении пр
рецессивн
рецессивн
той призн
розиготны
сих пор за
рых не пр
против: 1)
ного приз

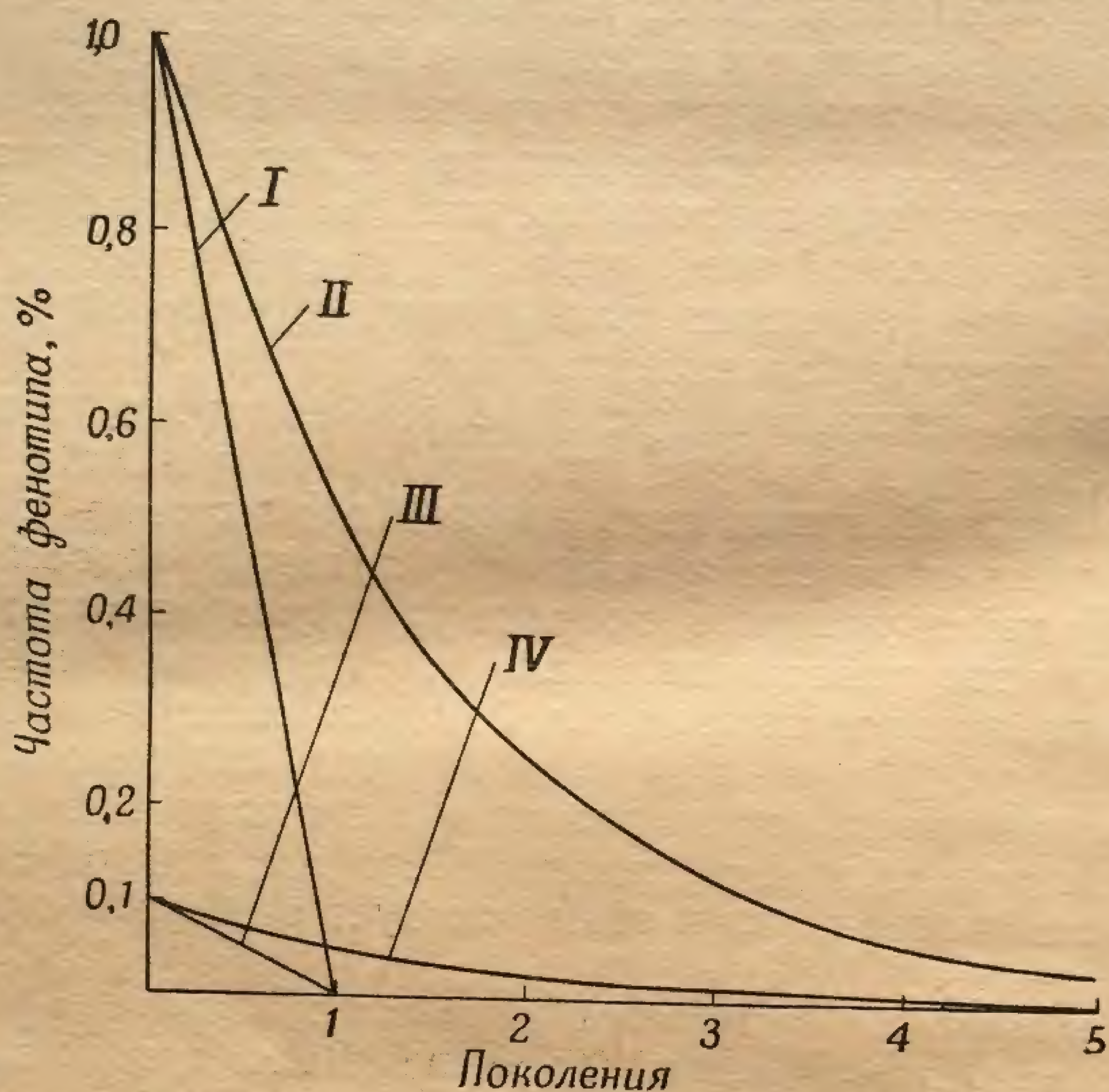
можно сомневаться в огромной пластичности мозга. Это толкнуло некоторых даже на полное отрицание существования наследственных различий в умственном развитии. Как это часто бывает, суждения составляются тем поспешнее, чем слабее фактический материал. Часто указывалось, что среди научных работников, музыкантов, изобретателей имеется непропорционально много лиц, одержимых навязчивыми идеями, т. е. людей, настойчиво стремящихся к определенной цели. Допустим на минуту, что это свойство ума наследуется. В какой степени такое свойство подлежит отбору? Можно представить себе, что жизнь в обществе, состоящем исключительно из таких людей, будет напряженной и полной конфликтов. С другой стороны, однако, несомненно, что без таких людей темп социальной эволюции был бы значительно более медленным.

Поборники евгеники могут, и не без некоторого основания, обвинить авторов в том, что они сами создали пугало. Тем не менее это важный пункт, который необходимо здесь обсудить. Время и опять-таки сам человек в результате недостаточного понимания действующих в природе факторов пытаются нарушить природное равновесие. Если это приводит к появлению нового вида насекомых-вредителей или к вымиранию некогда широко распространенных животных, вроде скалистого голубя, то последствия этого, пусть тяжелые в экономическом отношении, можно как-то компенсировать. Если же, однако, объектом является сам человек, то к этому следует отнестись с большой осторожностью.

3. Скорость генетических изменений. Выше в этой главе мы рассмотрели действующие в настоящее время основные дисгенные факторы. Очень важно оценить фактор времени, связанный с изменением частоты различных наследственных признаков в результате отбора. Допустим, что некоторая произвольно отобранная группа индивидуумов с различными наследственными болезнями вовсе не оставляет потомства. Каковы последствия такой ситуации? Этот вопрос привлекал внимание многих исследователей (см. сводки Хогбена [4], Ли [11] и Хофстена [21]).

Рассмотрим сначала наиболее простой случай отбора в отношении признака, обусловленного одним доминантным или одним рецессивным геном. Эффективность такого отбора в случае рецессивных генов математически связана с начальной частотой признака, являясь функцией относительной частоты гетерозиготных носителей (см. табл. 8). Поскольку евгенисты до сих пор занимались главным образом признаками, частота которых не превышает 1%, мы рассмотрим случай полного отбора против: 1) доминантного признака с частотой 1%; 2) доминантного признака с частотой 0,1%; 3) рецессивного признака

с частотой 1%; 4) рецессивного признака с частотой 0,1%. Результаты, которые могут быть рассчитаны при помощи простых формул, приводимых в упомянутых выше работах Хогбена, Ли и Хофстена, суммированы на фиг. 64 и 65. Принимается, что во время действия отбора мутаций не происходит. Полный отбор в отношении доминантного признака, естественно, приведет



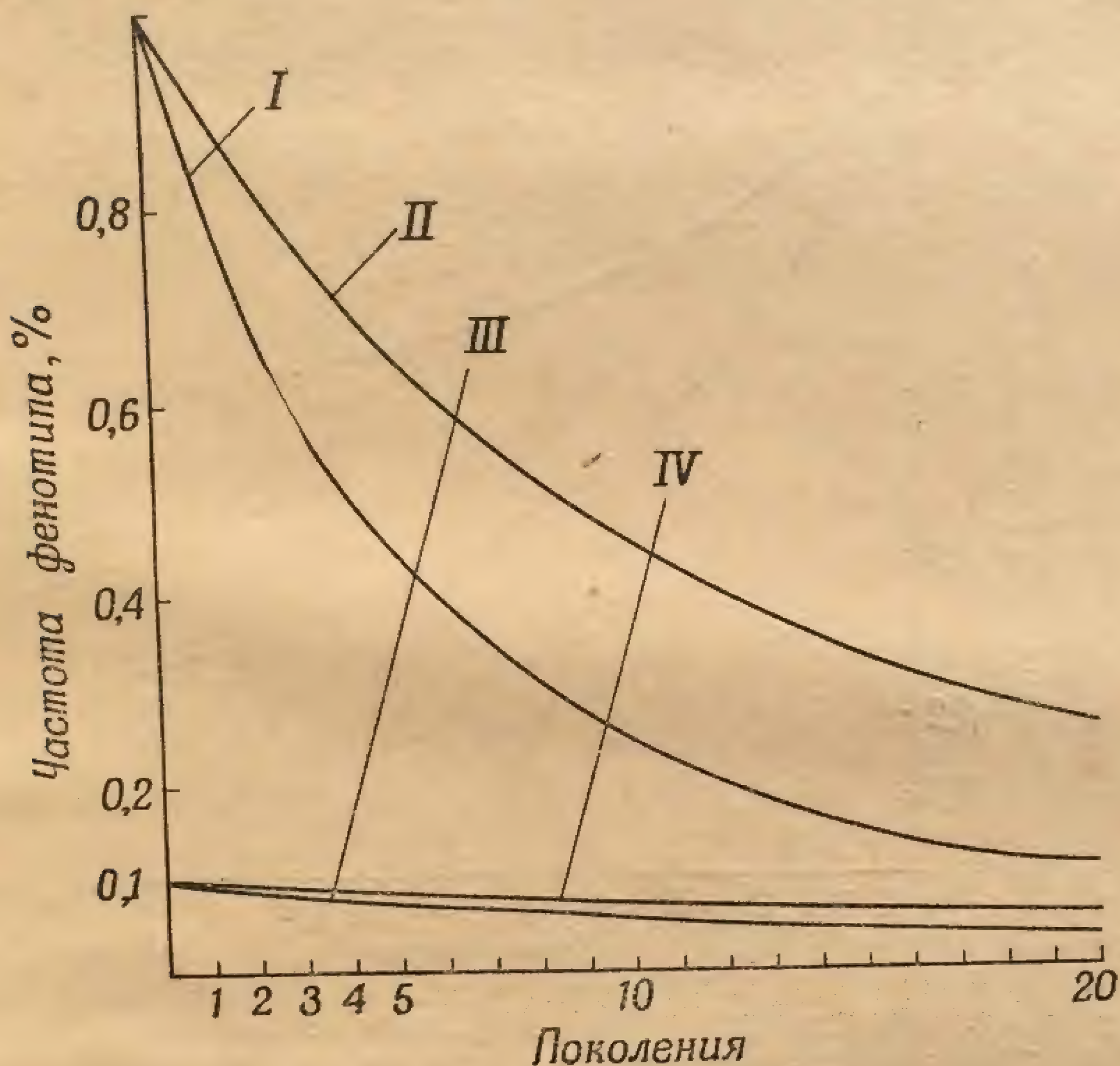
Фиг. 64. Результаты полного и 50-процентного отрицательного отбора на протяжении пяти поколений по признаку, обусловленному единичным доминантным геном.

Для кривых I и II исходная частота признака принята равной 1%, а для кривых III и IV — 0,1%. I и III — полный отрицательный отбор; II и IV — 50-процентный отрицательный отбор.

к его элиминации в течение одного поколения. Отбор в отношении рецессивного признака значительно менее эффективен. После 10 поколений полного отрицательного отбора при начальной частоте признака 1% сохраняется еще 25%, а при начальной частоте 0,1% — еще 58% исходных носителей гена. При исходной частоте 1:1000 результаты отбора и того меньше. Например, чтобы уменьшить частоту рецессивного признака с 0,04 до 0,01%, необходимо действие полного отрицательного отбора на протяжении 50 поколений.

При наличии вариаций в возрасте проявления заболевания, неполной пенетрантности, ошибок диагностики и т. п., малове-

роятно, чтобы любая программа отрицательного отбора в отношении «обычных» наследственных болезней была на 100% эффективна. Рассмотрим теперь последствия 50-процентного отрицательного отбора. Результаты его также приводятся на фиг. 64 и 65. Отбор в отношении доминантного признака все еще эффективен, однако частота рецессивного признака убывает совсем медленно.



Фиг. 65. Результаты полного и 50-процентного отрицательного отбора на протяжении 20 поколений по признаку, обусловленному единичным рецессивным геном при начальной частоте признака 1,0 и 0,1%.

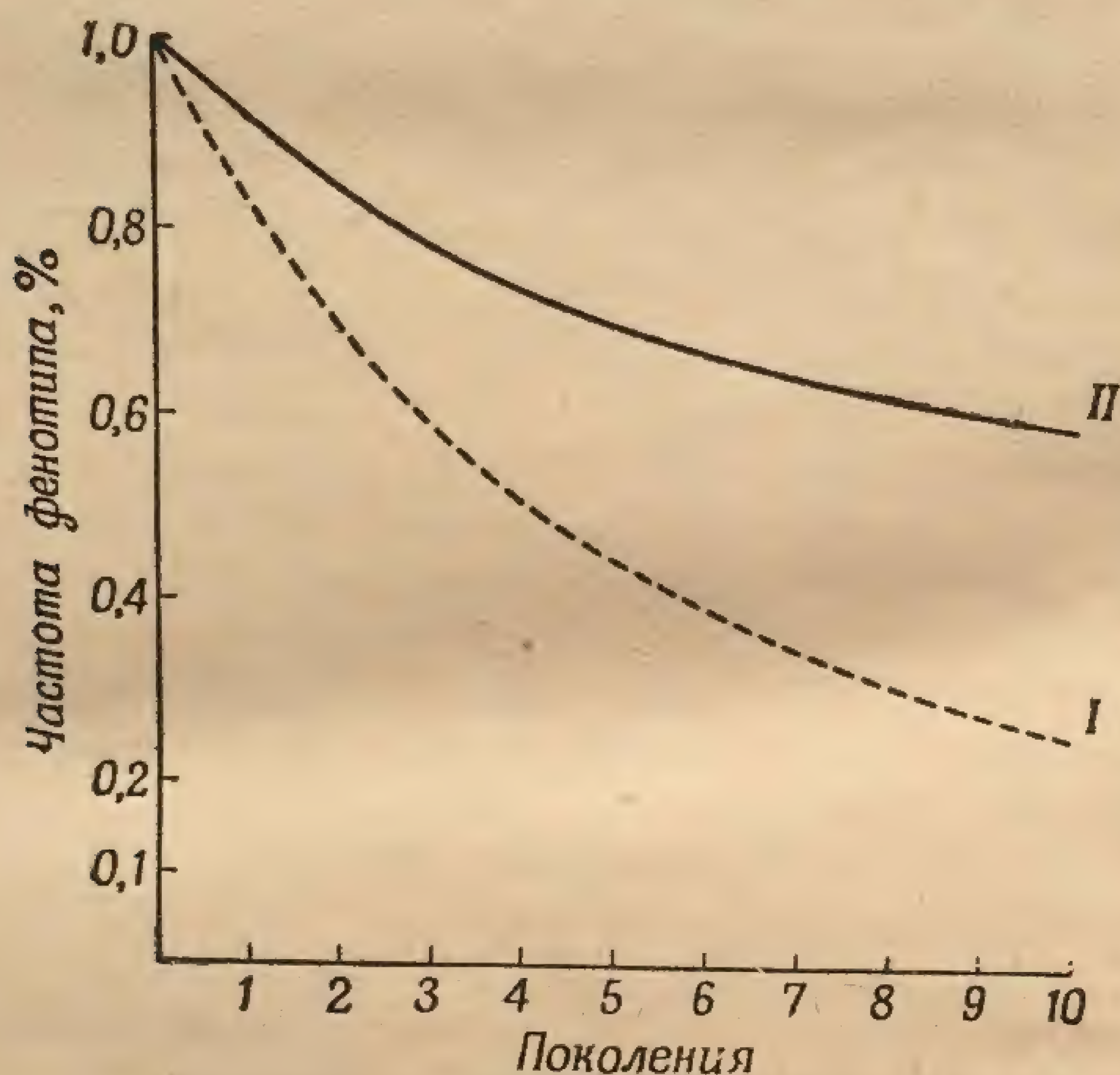
Условия те же, что и на фиг. 64.

Если признак обусловлен взаимодействием двух генов, то эффективность отрицательного отбора в общем меньше, чем при мономерном наследовании. Форма кривой отбора при данной его интенсивности значительно варьирует в зависимости от частоты и доминирования у участвующих в этом генов. Мы не будем входить в детали обсуждения этого вопроса; укажем лишь, что многие нежелательные признаки обусловлены несколькими генами и действие отбора на такие признаки весьма сложно и требует длительного времени.

В предыдущих расчетах не учитывалось влияния мутации на скорость уменьшения частоты признака. Это очень действенный

фактор. Фиг. 66 показывает, как темп мутаций $1 : 20\,000$ тормозит отрицательный отбор.

Все изложенное выше показывает, что трудно, а, быть может, и невозможно, делать какие-либо широкие обобщения, касающиеся действия отрицательного отбора на уменьшение частоты нежелательных признаков. Однако из того, что нам известно сегодня о характере наследования различных патологических



Фиг. 66. Сравнительная эффективность полного отрицательного отбора по рецессивному признаку с начальной частотой 1%.

I — при отсутствии спонтанных мутаций; II — при частоте мутаций $5 \cdot 10^{-5}$.

признаков, об эффективности отрицательного отбора при различных условиях и о темпе мутационного процесса у человека, можно без опаски сказать, что любая «умеренная» евгеническая программа скажется весьма незначительно на генотипической структуре человека в течение ближайших нескольких сот лет.

Реакция на изложенные факты может быть двоякая. С одной стороны, можно считать желательным любое мероприятие, препятствующее в той или иной мере проявлению у человека неблагоприятных наследственных признаков. С другой же стороны, можно поддержать тезис о том, что ввиду медленности предполагаемого вредного действия и сравнительной неэффективности намечаемых нами попыток к его регулированию усилия, направляемые в настоящее время на «улучшение» человека,

целесообразнее направить на более детальное изучение генетики человека в надежде, что это позволит понять, как лучше всего использовать эти знания.

4. Евгеническая стерилизация. Обсуждение евгеники не может быть полным, если не рассмотреть современные взгляды на так называемую «евгеническую стерилизацию», тем более, что некоторые люди, к сожалению, считают термин «евгеника» почти синонимом термина «стерилизация».

Стерилизация, как она обычно производится, является сравнительно простой и безопасной процедурой, при которой хирургически нарушается непрерывность протоков, по которым проходят сперматозоиды или яйцеклетки. Операция, не сказываясь на сексуальности, лишает человека способности к деторождению. Стерилизация является окончательным и необратимым решением со стороны индивидуума или ответственных за него людей и навсегда лишает человека возможности иметь детей.

Три группы людей, которых особенно касаются законы о стерилизации, — это слабоумные, сумасшедшие и эпилептики. Обычно утверждают, что поскольку у таких людей имеется тенденция к передаче своих болезней потомкам, естественно, чтобы профилактическая медицина предотвращала возможность рождения детей, которые с большой вероятностью окажутся на иждивении у государства. Более того, считается, что сумасшедшие и слабоумные независимо от здоровья их детей не в состоянии выполнять своих родительских обязанностей и в должной мере заботиться о своих детях. Аргументы первого рода могут быть названы *генетическими*, а вторые — *социологическими*. Эти аргументы не всегда различают в должной мере. Мы не будем здесь касаться социологической аргументации. Мы скорее будем рассматривать стерилизацию с генетической точки зрения.

5. Эффективность евгенической стерилизации. Цифры, собранные Американской ассоциацией по улучшению человека, показывают, что в 1947 г. в США была произведена стерилизация 1232 человек, а в 1948 г. — 2322 человек. Число сумасшедших и слабоумных среди стерилизованных было примерно одинаково. За эти же два года число детей, родившихся в США, было равно соответственно 3 699 940 и 3 535 068. При самой осторожной оценке по меньшей мере 0,8% населения являются слабоумными, а у 1,2% развиваются тяжелые психические заболевания, которые могут явиться показанием для стерилизации. Соответственно, округляя цифры (и пренебрегая в данный момент интервалом между временем рождения и стерилизацией), можно подсчитать, что проводимая ежегодно стерилизация лишает возможность иметь детей примерно 3% слабо-

умных и 2% сумасшедших. Во многих случаях, однако, эти больные успевают родить одного или больше дефективных детей до стерилизации.

Нередко забывают, что у сумасшедших и у людей с другими психическими дефектами плодовитость значительно понижена. Получить точные данные о сумасшедших очень трудно. В отношении умственно дефективных вопрос более ясен. Около 20—25% этих несчастных попадает в категорию идиотов и имбецилов. Такие больные редко дают потомство [2, 14]. Можно предположить, что на протяжении многих веков дело обстояло именно таким образом. Если допустить, что эти больные оставляют не больше потомков, чем те, кто подвергается искусственной стерилизации, до того как эта стерилизация произведена, то становится очевидным, что «естественная» стерилизация охватывает в 7—8 раз больше больных, чем проводимая в настоящее время узаконенная стерилизация. Имеются данные, свидетельствующие о том, что крайние степени умственной отсталости чаще бывают обусловлены единичными генами, чем пограничные случаи. Выше мы видели, что отрицательный отбор более эффективен в отношении признаков, обусловливаемых единичными генами, чем в отношении признаков, возникновение и развитие которых зависит от многих генов. Отсюда следует, что «естественная» стерилизация во много раз эффективнее, чем проводимая по закону. Кроме того, отсюда следует, что проводимая в настоящее время стерилизация очень мало сказывается на уменьшении числа сумасшедших и умственно отсталых.

Финансовые соображения часто играли значительную роль при обсуждении вопросов стерилизации. Утверждают, что стерилизация имеет экономическое значение, потому что создает возможность оставлять на свободе людей, которые в противном случае должны были бы быть помещены в специальное учреждение и содержаться там за счет общества; кроме того, она лишает их потомства, бремя содержания которого также легло бы на плечи общества. Первый аргумент трудно принять, поскольку больные, покидая после стерилизации соответствующие учреждения, все равно часто содержатся на средства местных общин. Второй аргумент несколько более обоснован. Было подсчитано, что в случае слабоумных каждая стерилизация предотвращает в среднем 2,5 родов [20]. В группе людей, на изучении которой базируется эта оценка, 36% детей, рожденных до стерилизации, оказались также слабоумными [5]. Если допустить сохранение частоты родов на указанном уровне, то стерилизация каждых 100 умственно отсталых индивидуумов поведет к предупреждению появления 90 умственно отсталых детей. Сторонники стерилизации утверждают, что такое уменьшение представляет собой шаг вперед в нужном направлении.

В США имеются люди, активно выступающие за расширение практики стерилизации. Несомненно, в отдельных случаях стерилизация желательна как с социологической, так и с генетической точки зрения. Нам представляется, однако, что, прежде чем предпринимать попытки к убеждению большого числа людей в Америке или в других странах в необходимости подвергнуться стерилизации, следует подвергнуть тщательному критическому разбору основные положения. Как уже указывалось выше, три группы, чаще всего упоминаемые в государственных законах о стерилизации, это слабоумные, сумасшедшие и эпилептики. Эмпирические цифры риска для потомства во всех трех группах очень различны (табл. 78). Особенно разительны расхождения между цифрами для эпилепсии и для других болезней. Из предыдущих обсуждений ясно, что результаты стерилизации небольшой части эпилептиков будут ничтожны.

Таблица 78

Вероятность того, что ребенок больного заболеет той же болезнью, которая обнаружена у родителей

Болезнь родителя (только одного)	Эмпирический риск для ребенка, ‰	Источник данных
Слабоумие	30—35	Сообщение ведомственного комитета по стерилизации [15]. Джонсон, Дальберг [2]
Маниакально-депрессив- ный психоз	10—25	Сообщение ведомственного комитета по стерилизации [15], Релл и Энтрес [16], Слатер [18], Стенстед [19]
Шизофрения	10—18	Кальман (6, 7)
Эпилепсия	3—6	Кальман и Сэндер [8], Леннокс [10]

Авторы настоящего руководства не могут не сказать, что человек, прежде чем предпринимать попытки захватить в свои руки бразды правления своей генетической судьбой, должен обладать гораздо более обширными сведениями в антропогенетике, чем те, которыми он располагает сейчас. Немногие будут сомневаться в разумности ограничения деторождения у людей с умственными дефектами. Но этот принцип, пущенный однажды в ход, может так разветвиться, что коснется любого из нас. Одна из дилемм, вытекающих из таких разветвлений, была недавно рассмотрена Мёллером [12]. До сих пор речь шла главным образом о строго очерченных признаках, обусловленных

одним или несколькими генами. Мёллер привлек внимание к тому факту, что средний человек гетерозиготен по довольно значительному числу полудоминантных генов, обладающих небольшим, но все же вредным действием в гетерозиготном состоянии. Предполагается, что среднее число таких генов, приходящееся на одного индивидуума, равно 8, но не исключена возможность, что оно вдвое больше. Каково бы ни было среднее число таких генов, несомненно, что у некоторых индивидуумов их число выше, чем это среднее, тогда как другие, более счастливые, гетерозиготны по меньшему, чем среднее, числу генов. Индивидуум, имеющий большое число таких генов, столь же определенно передает своим детям известную генетическую неполноценность, как и индивидуум с резко выраженным патологическим признаком, обусловленным полностью доминантным геном. Какова надлежащая схема сравнения этих двух ситуаций? Когда мы будем располагать достаточным количеством генетических данных, чтобы выявлять таких носителей многих генов с небольшим вредным эффектом? Евгенические мероприятия, основанные на наших современных ограниченных знаниях, не могут быть полезны в этом отношении, так как они выхватывают людей с явной неполноценностью, оставляя в стороне тех, неполноценность которых не меньше, но выражается в менее явной форме.

6. Положительная программа для генетики человека. Мы указали на некоторые проблемы, возникающие при разработке программы позитивной или негативной евгеники. Какие мероприятия, если таковые вообще существуют, можно при этих условиях считать оправданными в настоящее время?

Реализм диктует необходимость признать, что вопрос о регулировании численности семьи является практическим злободневным вопросом во многих странах земного шара, причем число таких стран все время возрастает. Одним из элементов этого регулирования является информация о возможном исходе беременности, в тех пределах, конечно, в каких такая информация возможна. Мы стоим поэтому за елико возможно быстрое увеличение службы генетических консультаций, доступных для заинтересованных в этом лиц.

Кто может проводить такие консультации? В настоящее время ясно, что, хотя общие законы генетики достаточно просты, их разветвления сложны. Нетрудно научиться разбираться в методах генетики и отвечать на простые генетические вопросы. Однако умение толковать более сложные генетические проблемы приобретается годами учения, не менее трудного, чем обучение любого специалиста в области медицины. Таким образом, требуется двоякого рода подготовка специалистов в области гене-

тических консультаций. С одной стороны, необходимо обучить студентов и аспирантов-медиков основам медицинской генетики, чтобы они могли разбираться в генетических проблемах, встречающихся в их практике, и разрешать наиболее простые из них. С другой стороны, необходимо повышать квалификацию тех специалистов, которые, работая в клиниках по наследственным болезням, связанных с крупными медицинскими центрами, могут столкнуться с более сложными проблемами.

Совершенно очевидно, что слабоумный или психически больной человек вряд ли прибегнет к помощи таких консультаций, а если он это и сделает, то по состоянию своих умственных способностей вряд ли сможет последовать совету об ограничении размеров своей семьи. Таким образом, может оказаться, что более дееспособные будут сообразовывать свои действия с принципами генетики, в то время как менее дееспособные будут их игнорировать. Поэтому ясно, что в настоящее время помещение последних в соответственные заведения должно осуществляться законодательной машиной, регулирующей порядок жизни в стране.

С точки зрения деторождения трудно усмотреть какую-нибудь существенную разницу между добровольной стерилизацией и жесткой практикой ограничения рождаемости. Нет оснований для предпочтения одного другому. Соответственно также нет никаких противопоказаний к добровольной стерилизации, если индивидуумы, которых это касается, в полной мере сознают последствия принятого ими решения. Вопрос о том, могут ли люди, которых общество признало сумасшедшими или умственно отсталыми (и которые вследствие их значительной численности представляют собой наиболее важную проблему), принимать ответственные решения, в том числе и в отношении деторождения, остается спорным. Любой программе стерилизации, затрагивающей и таких людей, будет нелегко избежать настойчивого «убеждения», если не принуждения.

Настанет день, когда человек накопит столько данных, касающихся его наследственности и ее взаимодействия со средой, что сможет наметить обширную программу направленной эволюции. В настоящее же время усилия, направляемые на евгенические цели, лучше обратить на заполнение пробелов, имеющих в наших отрывочных знаниях по антропогенетике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodart G., Kellogg V. L., Losses of life in modern wars, Oxford, Oxford University Press, 1916.
2. Dahlberg G., Mental deficiency, Acta genet. et stat. med., 2, 15—29 (1951).
3. Fisher R. A., The genetical theory of natural selection, Oxford, Oxford University Press, 1930.

4. Hogben L., An introduction to mathematical genetics, New York, W. W. Norton & Co., 1946.
5. Johnson B. S., A study of sterilized persons from the Laconia State School, *Am. J. Ment. Deficiency*, 54, 404—408 (1950).
6. Kallmann F. J., Heredity, reproduction and eugenic procedure in the field of schizophrenia, *Eugenical News*, 23, 105—113 (1938).
7. Kallmann F. J., Genetic aspects of psychoses. *См. The biology of mental health and disease*, pp. 283—298, New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1952.
8. Kallmann F. J., Sander G., The genetics of epilepsy. *См. Hoch P., Knight R. (eds.), Epilepsy*, pp. 27—41, New York, Grune & Stratton, 1947.
9. Krzywicki L., Primitive society and its vital statistics, London, Macmillan & Co., Ltd, 1934.
10. Lennox W. G., The heredity of epilepsy as told by relatives and twins, *J. A. M. A.*, 146, 529—536 (1951).
11. Li C. C., An introduction to population genetics, Peiping, Peking University Press, 1948.
12. Muller H. J., Our load of mutations, *Am. J. Human Genetics*, 2, 111—176 (1950).
13. Osborn F., Preface to eugenics, Rev. ed. New York, Harper & Bros., 1951.
14. Penrose L. S., The biology of mental defect, New York, Grune & Stratton, 1949.
15. Report of the Departmental Committee on Sterilization, 1934, Great Britain, Parliament House of Commons, Sessional papers, Vol. XV, No. 7, 1934.
16. Röhl A., Entres J. L., Zum Problem der Erbprognosebestimmung; Die Erkrankungsansichten der Neffen und Nichten von Manisch-depressiven, *Ztschr. f. d. ges. Neurol u. Psychiat.*, 156, 169—202 (1936).
17. Simpson G. G., The meaning of evolution, New Haven, Yale University Press, 1950.
18. Slater E., Zur Erbpathologie des manisch-depressiven Irreseins: die Eltern und Kindern von Manisch-depressiven, *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 163, 1—47 (1938).
19. Stendstedt A., A study in manic-depressive psychosis, *Acta psychiat. et neurol. Scandinav.*, suppl. 79, pp. V and 111 (1952).
20. Tietze C., Johnson B. S., Observations on the fertility of patients discharged from the Laconia State School, 1924 to 1934, *Am. J. Ment. Deficiency*, 54, 551—555 (1950).
21. von Hofsten N., The genetic effect of negative selection in man, *Hereditas*, 37, 157—265 (1951).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию	5
Глава I. Челозек как объект генетического исследования	7
Глава II. Физические основы наследственности у человека	12
Глава III. Генетическое разнообразие челозека	19
Глава IV. Наследственность и среда	24
Глава V. Вероятность	39
Глава VI. Доминантный ген у человека	51
Глава VII. Редессивный ген у человека	70
Глава VIII. Гены, не обнаруживающие ни доминантности, ни рецес- сивности	91
Глава IX. Более сложные генетические ситуации	115
Глава X. Сцепление	139
Глава XI. Мутации	160
Глава XII. Физиологическая генетика	183
Глава XIII. Оценка генетических параметров и проверка генети- ческих гипотез	207
Глава XIV. Анализ данных о семьях	242
Глава XV. Генетика популяций человека	263
Глава XVI. Близнецы	295
Глава XVII. Генетика и эпидемиология	320
Глава XVIII. Применение генетических данных для консультации по вопросам наследственности	348
Глава XIX. Применение генетических данных в судебной медицине	360
Глава XX. Евгеника	374

Дж. Ниль и У. Шэлл
НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

Редактор *Н. О. ФОМИНА*
Художник *С. И. Фомин*
Технический редактор *М. П. Грибова*
Сдано в производство 3/VI 1958 г.
Подписано к печати 30/VIII 1958 г.
Бумага $60 \times 92\frac{1}{4} = 12,3$ бум. л.
24,5 печ. л.
Уч.-изд. л. 23,7. Изд. № 4/3919.
Цена 18 р. 60 к. Зак. 3229.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.
Москва. Ново-Алексеевская, 52.

Типография № 2 им. Евг. Соколовой
УПП Ленсовнархоза.
Ленинград. Измайловский пр., 29.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

НОВЫЕ КНИГИ

Вопросы биофизики. Перевод с английского, 266 стр., цена 12 руб.

В настоящий сборник включен ряд статей из вышедшего в 1956 г. IV тома ежегодника «Биологическая и медицинская физика».

Доклады посвящены таким вопросам, как изучение свойств белков на основании рентгеноструктурного анализа их кристаллических форм, инфракрасная спектроскопия, изучение физико-химических основ клеточного деления, изучение кинетики обмена железа и, наконец, определяющая роль нуклеиновых кислот в синтезе белков.

Использование биофизических методов исследования при решении этих важных вопросов вносит в их освещение много нового. Настоящий сборник знакомит с современным состоянием и перспективами дальнейшего развития указанных областей науки.

Предназначен для биофизиков, физиологов, цитологов, биохимиков, работников в области медицины.

Современные проблемы биохимии (Сборник статей), 480 стр., цена 23 руб.

В сборник включен ряд обзоров, оригинальных экспериментальных работ и методических статей из зарубежных периодических изданий. Сборник ставит своей целью ознакомить советского читателя с новыми идеями, направлениями и методами, разрабатываемыми за рубежом в области биохимии.

Предназначен для биохимиков и биологов других специальностей.

96

3a

ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
49	6 сверху	$\sum_{i=1}^N s_1^2 p_i$	$\sum_{i=1}^N s_1^2 p_1$
221	6 снизу	N_r^2	Nr^2
223	4 сверху	$[\sqrt{A + O} + \sqrt{O}] =$	$[\sqrt{\overline{A + O}} + \sqrt{\overline{O}}] =$
224	Табл. 34, 6 ст., 5 стр. св.	$\frac{2N_p}{p}$	$\frac{2N_p}{q}$
231	Табл. 39, 6 ст., 1 стр. св.	$p = 0,001$	$p = 0,01$
310	2 сверху	$1 - r_{M3}$	$1 - r_{M3} =$
365	1 сверху	M_N	MN
365	7 сверху	MN	NN
365	9 снизу	$P_{DD'} - p^4 q -$	$P_{DD'} = p^4 q =$

18p. 60k.

Дж. Ничолс
и
У. Мэй

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ